ANNÉE SCOLAIRE
1970 - 1971
N° d'ordre 5

THÈSES

PRÉSENTÉES

A L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(Diplôme d'État)

PAR

Jean-Luc MORETTI
né le 22 Mai 1946, à PARIS (XVI^me^)

1^ère^ Thèse: **Applications bio-médicales de Radioéléments de courte période.**

2^ème^ Thèse: **L'Hématologie nucléaire dans le diagnostic étiologique des anémies.**

Présentées et Soutenues publiquement le jeudi 24 Juin 1971
devant la Commission d'Examen

MM. P. MESNARD, Professeur . . . . . PRÉSIDENT
P. BLANQUET, Professeur . . . . . } EXAMINATEURS
R. QUILICHINI, Professeur . . . . . } EXAMINATEURS
R. GOLSE, Professeur . . . . . } EXAMINATEURS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543911_0051

APPLICATIONS BIO-MEDICALES

DE RADIOELEMENTS DE COURTE PERIODE

par Jean-Luc MORETTI

Titres obtenus en Faculté de PHARMACIE

Pharmacien (Diplôme 1968)
Docteur d'Université

Titres obtenus en Faculté des SCIENCES

M.P.C.

C.E.S. : Electricité
Electronique
Physique nucléaire : Radiochimie
Chimie analytique
Chimie générale
Chimie organique

En préparation du DEA de Cristallographie physique
de Thèse d'Etat en Sciences physiques

Titres obtenus en Faculté de MEDECINE

C.E.S. National d'Hématologie
En étude de Médecine (Fin de 3° AR)

Titres HOSPITALIERS

Major d'Internat en Pharmacie (Promotion 1967)

Assistant de Sciences Fondamentales, Chargé de Cours.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MES PARENTS

Qu'ils trouvent ici la continuité d'une grande piété filiale et le témoignage de notre profond attachement.

A MA FEMME

Travail, joies et peines, tout est entre nous, je lui voue l'amour des passionnés et la tendresse des aimés.

A ESTELLE

A MA SOEUR, MES GRANDS-PARENTS et TOUTE MA FAMILLE

Avec toute notre tendresse.

A MA BELLE-FAMILLE

Avec toute notre affection.

A NOS AMIS

A NOTRE EQUIPE DE TRAVAIL,

Madame DENECHAUD

Monsieur VILAYLECK

Monsieur SAFI

Monsieur ETCHEBARNE

Monsieur AZALOUX

Avec toute notre amitié.

A Monsieur le Docteur BERNADOU

Pour ses conseils avisés.

Nous remercions vivement la Société SIEMENS (France)
de nous avoir apporté une aide amicale dans la réalisation
de ce travail.

A NOS PROFESSEURS DE LA FACULTE DE PHARMACIE

A NOS PROFESSEURS DE LA FACULTE DES SCIENCES

A NOS PROFESSEURS DE LA FACULTE DE MEDECINE

A NOS MAITRES ET NOS CAMARADES DE L'INTERNAT

A TOUS LES MEMBRES DU SERVICE DES ISOTOPES
Hôpital et Unité I N S E R M

A Monsieur le Professeur BENTEGEAT

A Monsieur le Professeur MOULINIER

A notre ami, le Docteur BOISSEAU

Pour l'aide amicale et éclairée qu'ils nous ont prodiguée.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur R. GOLSE

Professeur de Chimie générale et minérale
Docteur ès Sciences physiques
Pharmacien des Hôpitaux
Officier des Palmes académiques

L'application des sciences exactes chimiques ou physiques, dans le domaine bio-médical, est pour vous une préoccupation de tous les instants.

Nous souhaitons que ce travail aille dans le sens de vos recherches et vous remercions de bien vouloir être de nos Juges.

Monsieur le Professeur R. QUILICHINI

Professeur de Pharmacie galénique et Pharmacologie
Docteur ès Sciences
Docteur en Pharmacie
Officier des Palmes académiques
Chevalier de la Légion d'Honneur

Partagé entre les sciences théoriques et empiriques, appliquant les premières aux secondes, vous nous avez donné le goût des études expérimentales.

Veuillez trouver dans ce travail l'application de vos principes et permettez nous de vous témoigner notre gratitude et notre profond respect.

Monsieur le Professeur P. BLANQUET

Professeur de Physique nucléaire appliquée et Radiobiologie
Pharmacien
Biologiste des Hôpitaux
Docteur ès Sciences physiques
Officier des Palmes académiques
Médaille de Vermeil du Service de Santé de la Marine
Visiting Professor de l'Université de Californie Berkeley - U.S.A.

Nous vous devons notre idéal de recherche. Nous vous remercions d'avoir su nous faire partager l'enthousiasme qui vous anime, à la découverte de toute idée nouvelle.

Veuillez recevoir avec ce travail le témoignage de notre admiration respectueuse.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur P. MESNARD

Professeur de Chimie organique
Membre correspondant de l'Académie de Pharmacie
Docteur ès Sciences physiques
Inspecteur principal des Pharmacies
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier de l'Ordre national du Mérite
Officier des Palmes académiques
Officier de la Santé publique
Médaille de Vermeil du Service de Santé de la Marine
Membre correspondant de la Réal Académia de Farmacia de Madrid, et de l'Institut de Coimbra (Portugal)
Membre d'honneur de la Société de Pharmacie de Bénarès (Inde)

Vous nous avez comblé en acceptant de présider notre thèse.

A un Maître, couronné par trois Universités, un guide d'esprit et de raison, nous sommes heureux d'apporter, avec ce travail, le témoignage de notre profonde admiration.

APPLICATIONS BIO-MEDICALES

DE RADIOELEMENTS DE COURTE PERIODE

Et nos pensées déjà se lèvent
dans la nuit comme des hommes
de grande tente, avant le jour,
qui marchent au ciel rouge,
portant leur selle sur l'épaule
gauche.

(VIII Chronique)

SAINT JOHN PERSE

P L A N

I - L'OBTENTION DES RADIOISOTOPES .

II - LA PRODUCTION DES RADIONUCLEIDES DE CYCLOTRON .

- Procédés généraux utilisés en vue des séparations radio-chimiques .

III - LES ISOTOPES DE GENERATEUR .

IV - MATERIEL TECHNIQUE .

V - LES APPLICATIONS BIO-MEDICALES

1°- Le Cuivre 64 et l'Hématoporphyrine

2°- L'Azote 13 et l'étude des compartiments aériens pulmonaires .

3°- Le Technétium 99m et ses applications :
. Le Technétium 99m
. La scintigraphie placentaire
. La scintigraphie de la ventilation pulmonaire
. L'utilisation d'un nouveau produit marqué au Tc^{99m} pour l'exploration rénale
. La spléno-scintigraphie et l'exploration de la rate.

I
L' OBTENTION DE RADIOISOTOPES

A - LES DIFFERENTS PROCEDES .

Il existe trois manières d'obtenir un radioélément :

- par fission,
- par bombardement d'une cible à l'aide de particules ou de noyaux,
- par transmutation d'un radioélément .

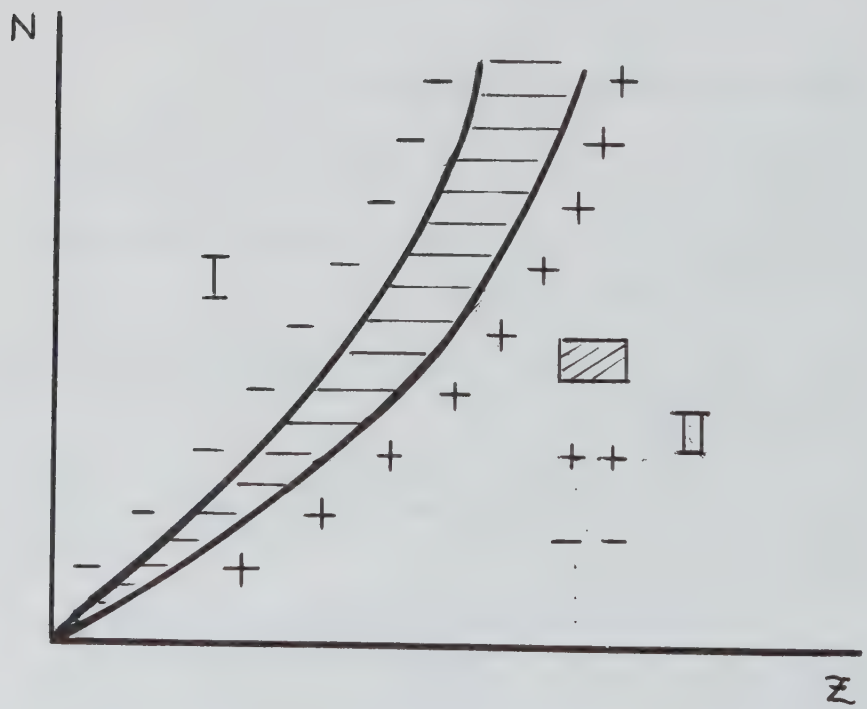
La première méthode est exclusivement réservée à l'Etat puisqu'elle fait appel à des matériaux "stratégiques", uranium ou plutonium .

La deuxième est très onéreuse car elle nécessite l'utilisation d'accélérateurs de particules, c'est-à-dire qu'elle n'est pas à la portée des laboratoires d'isotopes, tout au moins pour l'instant .

La troisième découle directement des deux premières et devient par conséquent intéressante pour les laboratoires utilisant les radioéléments à courte période en leur permettant de disposer d'un radioélément dans les plus brefs délais, les libérant ainsi de commandes fréquentes et de livraisons parfois trop longues .

B - CLASSIFICATION DES ISOTOPES

En portant le nombre atomique Z correspondant aux protons contenus dans le noyau en abscisse et en ordonnée le nombre de neutrons N correspondant à ce même noyau, on constate que la ligne de stabilité après avoir suivi la bissectrice pour les éléments légers diverge vers des noyaux enrichis en neutrons .



Les radionucléides situés dans la région I sont excédentaires en neutrons ; instables, ils émettent en se désintégrant un électron et un neutrino . Ils sont dits β^- : ce sont en général des radioéléments artificiels produits par des réacteurs .

Les radionucléides situés dans la région II sont excédentaires en proton, ils peuvent être produits par un cyclotron ; nous examinerons rapidement les principaux modes de désintégrations .

1°- Emission de e^+ (positons) .

Le spectre d'émission du rayonnement β^+ est continu avec en surimpression quelques raies d'électrons de conversion interne . RUTHERFORD avait démontré que le noyau ne contenait pas d'électrons ou de positons, il fallait donc que l'électron positif soit formé à l'intérieur du noyau à partir des nucléons présents dans le noyau : neutrons et protons . D'autre part, pour satisfaire les lois de conservation d'énergie et les règles d'addition des spin, PAULI, en 1931, avança l'hypothèse qu'une autre particule était émise en même temps que la particule β . Cette autre particule appelée le neutrino de charge et de masse nulles emporte donc une partie de l'énergie cinétique et possède un spin ;la somme des énergies cinétiques des deux particules (compte-tenu de l'énergie de recul) reste toujours égale à la différence des énergies entre le noyau et son descendant . FERMI suppose que l'émission β résulte de l'interaction entre les nucléons, l'électron et le neutrino . Il introduit une constante d'interaction analogue au g de la pesanteur et calcule les probabilités d'obtention de l'électron et du neutrino . L'énergie totale E_o disponible étant égale à la différence d'énergies entre l'état initial et l'état final .

$$E_o = E_e + E\nu$$

Energie totale : Energie de la particule β + Energie du neutrino .

Le bilan des énergies de la réaction montre que l'énergie disponible dans le noyau parent pour donner un noyau dérivé donné doit être supérieure à $2\, m_e\, C^2$ (1, 02 Mev) pour l'émission β^+ , et que la transition doit satisfaire en outre aux règles de sélection de spin et de parité de Gamow-Teller .

- La réaction qui s'effectue dans le noyau est :

$$p^+ \rightarrow n + e^+ + \bar{\nu}$$
$$(Z.A.) \rightarrow (Z - 1.A)$$

- Capture électronique :

Quand l'énergie disponible est inférieure à $2\, m_e C^2$, l'émission de positon est impossible et la désintégration du noyau (Z.A.) se produit par capture électronique. Quand l'énergie est supérieure à 1,02 Mev, l'émission β^+ et la capture électronique peuvent se produire en même temps.

La seule condition énergétique à satisfaire pour la capture électronique correspondant à l'arrachage d'un e^- en général situé sur la couche du nuage électronique périnucléaire le plus proche du noyau (c'est-à-dire K)et il faut aussi que la fonction d'onde d'atome admette la probabilité de trouver l'électron à l'intérieur du volume nucléaire.

$$p^+ + e^- \longrightarrow n + \nu \qquad (Z.A.) \longrightarrow (Z.\ 1.A.)$$

La capture d'un électron d'une orbite ne produit pas de rayonnement primaire détectable. Cependant il existe des processus secondaires détectables. Si la désintégration aboutit à un état excité du noyau dérivé, il y a évidemment des rayonnements γ et peut-être des électrons de conversion interne quand il y a passage de l'état excité à l'état fondamental. La capture crée un trou dans la couche électronique et un rayonnement X est émis lors de la transition d'un e^- beaucoup plus périphérique vers le trou laissé sur la couche K ou L, par la capture. Des électrons Auger peuvent aussi être émis.

Dans les noyaux légers, la capture électronique est aussi probable que l'émission β^+ (à condition qu'il y ait une énergie suffisante). Mais quand Z augmente, la charge positive du noyau devient de plus en plus grande et les couches électroniques se resserrent de plus en plus. Par suite, la probabilité de capture électronique augmente. La capture électronique donne lieu soit à des X, soit à des γ.

La désintégration β^+ donne des e^+, qui sont analysés par une caméra à positon ou par un système de détecteurs γ placés en coïncidence à 180° . En effet, un e^+ dont la durée de vie dans un milieu condensé est de $1,5\ 10^{10}$s est d'abord thermalisé, puis il rencontre un e^- . Si les spins des deux particules sont opposés, l'annihilation a lieu dans l'état singlet et deux photons gamma de 511 kev sont émis en directions opposées . Si les spins des deux particules sont parallèles, l'annihilation dans l'état triplet conduit à trois photons γ. Cette annihilation par état triplet est environ 1100 fois moins probable que celle par état singlet . Dans 20 % des cas environ, le positon passe par un état intermédiaire, le positonium (e^+ e^-) de durée de vie égale à $1,25\ 10^{-10}$s pour l'état singlet et à $1,4\ 10^{-7}$s pour l'état triplet .

2°- Emission de e^- (β^-)

De la même façon que pour les positons, les électrons produits par le noyau sont le fait d'une réaction instantanée .

$$n \longrightarrow p^+ + e^- + \nu$$

L'introduction du neutrino particule sans masse et sans charge, parmet de vérifier les lois de conservation de l'énergie et du moment angulaire de la réaction .

L'énergie du rayonnement β^- sera maximum quand celle du neutrino sera nulle .

Les rayonnements β ne sont guère intéressants en médecine nucléaire . Leurs trajets extrêmement courts ne permettent pas une détection externe et leur effets sur la cellule sont très nocifs .

3°- Emission γ

L'émission γ accompagne souvent les rayonnements β et correspond au retour à l'équilibre d'un noyau excité . Les rayons γ permettent la détection externe et sont ainsi extrêmement utiles en médecine nucléaire .

L'émission γ est analogue à l'émission d'ondes électromagnétiques régies par la théorie de Maxwell .

Les rayons γ sont considérés comme étant émis par des dipoles électriques ou des dipoles magnétiques alternatifs .

II

LA PRODUCTION DE RADIO-NUCLEIDES DE CYCLOTRON

Dans la grande famille des accélérateurs de particules, le cyclotron fut le premier à produire des particules de haute énergie sans avoir recours à de hautes tensions . L'utilisation en Médecine de ces particules accélérées est soit directe par irradiation, soit indirecte par l'intermédiaire de cibles qui, en étant le siège de réactions nucléaires, aboutissent à la formation de radionucléides artificiels .

Pour produire un isotope donné, il faut tenir compte de plusieurs facteurs de manière à avoir le maximum de rendement . Ce sont :

- Le pourcentage de l'élément cible dans la cible,
- La réaction utilisable en fonction de la particule accélérée et de la particule émise après la transmutation nucléaire .
- L'énergie de la particule incidente pour obtenir la meilleure section efficace .
- Les réactions parasites produites sur l'élément cible ou sur les impuretés de la cible .
- La possibilité d'une séparation facile de l'élément recherché et de l'élément cible qui n'aura pas réagi au cours de la réaction nucléaire .

La quantité d'énergie absorbée (endothermique) ou dégagée (exothermique) est appelée le facteur Q de la réaction . Pour une réaction donnée, le choix de l'énergie est dicté par cette valeur de Q qu'il faut en général dépasser de plusieurs Mev.

Les isotopes produits par le cyclotron sont de courte période, émetteurs de positons et produits avec une activité spécifique élevée .

HISTORIQUE

Le principe du cyclotron fut conçu en 1929 par E. O. LAWRENCE et la première machine, réalisée en 1931 par LAWRENCE et M. S. LIVINGSTON, fournit des protons de 80 kev . Son usage général fut répandu dès 1936 mais des problèmes survinrent quand les utilisateurs voulurent atteindre des énergies élevées de l'ordre de 10 à 20 Mev . En effet, la variation de la masse relativiste entraînait un inévitable déphasage dans la propagation de la particule chargée . Le système, tel que l'avait conçu LAWRENCE , paraissait limiter le cyclotron aux faibles énergies .

En 1944, V. I. VEKSLER en Russie et E. M. Mc MILLAN aux U. S. A. donnèrent les solutions du problème : le premier faisait varier le champ magnétique en fonction de la masse, le second modulait la fréquence accélératrice pour obtenir le synchronisme (Synchrocyclotron) . NAHMIAS introduisait le cyclotron en France vers 1944 et nous retrouvons dans son livre "Le Cyclotron" une phrase faisant figure de prophétie :

" Les grands Hôpitaux et les Instituts de recherches biologiques possèderont certainement à côté de leurs installations d'Actinothérapie de Roentgenthérapie et de Curiethérapie , un service qui utilisera des radiations obtenues grâce aux cyclotrons et aux autres appareils d'accélération ionique" .

LE CYCLOTRON

Le principe de base de cet accélérateur est fondé sur une vitesse angulaire constante d'une particule chargée se déplaçant dans un champ magnétique uniforme. Un champ magnétique de force B produit sur une particule de vitesse v et de charge q une force centripète perpendiculaire au plan formé par le vecteur B et le vecteur v . Le chemin de cette particule sera circulaire, car à cette force de Lorentz centripète s'oppose la force centrifuge de toute particule en mouvement .

$$\frac{mv^2}{R} = q\, v.\ B \quad (\vec{v} \text{ étant perpendiculaire à } \vec{B})$$

La vitesse angulaire se déduit alors aisément:

$$\omega : \frac{v}{R} = \frac{q\,B}{m}$$

Celle-ci est indépendante de la vélocité de la particule et en conséquence le temps pour effectuer une révolution $t = \frac{2\,\pi}{\omega}$ est indépendant du rayon de l'orbite, et égal à

$$t = \frac{2\,\pi\,m}{q\,B}$$

Le rôle du champ magnétique est de guider la particule suivant une orbite circulaire, mais en aucun cas d'accélérer la particule . Ce rôle est dévolu à une tension accélératrice électrique de haut voltage dont la fréquence alternative est réglée sur la vitesse angulaire . Le cyclotron isochrone doit avoir à tout moment :

$$\omega_D = \omega$$

Les particules (protons, deutons, $Hélium_3$, $Hélium_4$) sont produites par une source d'ions placée au centre d'une chambre où règne un vide poussé (10^{-5} Torr) . Cette enceinte est constituée de deux boîtes métalliques semi-circulaires, séparées par un espace libre et appelées "Dees" en raison de leur forme en D, et des deux pôles d'un électro-aimant . Les particules sont ainsi soumises à un champ magnétique intense, fixe et perpendiculaire à leur plan de déplacement .

Le cyclotron accélère des particules positives dont l'ionisation a été provoquée par un faisceau d'électrons (filament ou canon d'électrons) et dont l'injection est faite dans l'espace séparant les deux "dees" soit radialement (cyclotrons CSF), soit axialement avec un guide quadripolaire et un miroir électrostatique (Philips) . La valeur du champ électrique sera réglée par un système électronique à pentodes et la haute fréquence par un système oscillant dont les "Dees" sont des selfs capacitives ; un dispositif à volet mû par un moteur pas à pas, réalise l'accord avec deux selfs extérieures . La haute fréquence est amenée par une ligne de transmission et par sa position sur les tubes allant aux "Dees" fait de ces tubes des lignes infinies un système en $\lambda/2$ de protection avec de l'alumine comme isolant ou en $\lambda/4$, système dans lequel les "Dees" sont attaqués par un nœud de potentiel, ce qui évite de les isoler.

Ainsi, le champ électrique dans l'espace séparant les deux "Dees" s'inverse pour chaque demi-révolution (180°) , la particule se trouve accélérée deux fois par révolution complète (360°) . Les "Dees" formant des sortes de cages de Faraday, la particule ne reçoit aucune influence du champ électrique quand elle est à l'intérieur, seul B agit .

A chaque accélération, le rayon de l'orbite augmente si bien que la particule décrit une spirale . L'énergie finale de la particule est la somme des énergies successivement acquises lors de chaque traversée de l'espace "inter-Dees". Après une centaine d'accélérations successives, le groupe de particules est projeté sur une cible au moyen d'une électrode déflectrice sous forme d'un courant de plusieurs dizaines de micro-ampère à une énergie allant de 10 à 30 Mev .

A ces énergies, la masse devient relativiste car la vitesse de la particule n'est plus quantité négligeable devant la vitesse de la lumière, si bien que la masse augmente au fur et à mesure des révolutions . La relation d'Einstein nous donne :

$$m = \frac{m_o}{\sqrt{1 - (\frac{v}{c})^2}}$$

Or le temps d'une demi-révolution dépend de la masse puisque :

$$t = 2\pi \frac{m}{q} \quad \frac{1}{B} \quad \text{ou} \quad \omega = \frac{qB}{m}$$

Dès qu'un proton atteint l'énergie de 10 Mev, le synchronisme se trouve en défaut . Le temps de demi-révolution varie avec la masse, augmentant avec celle-ci : dès lors la particule arrive en déphasage retard par rapport à l'impulsion accélératrice et n'acquiert que peu ou pas d'énergie . Le synchronisme est d'autant plus difficile à établir que le nombre des révolutions est important .

C'est pour limiter le déphasage que les meilleures machines utilisent un nombre faible de révolutions et des tensions oscillantes élevées . Le synchrocyclotron réduit la fréquence de la tension oscillatrice d'accélération à mesure que la masse de la particule augmente . Le cyclotron isochrone, quant à lui, compense l'effet de masse relativiste en augmentant le champ magnétique B avec le rayon de manière que le rapport $\frac{m}{B}$ reste constant .

Le fait d'augmenter la valeur du champ magnétique ne va pas de pair avec une bonne focalisation axiale. Car la particule pour sortir doit absolument rester dans le plan médian des "Dees" et non se perdre sur leur surface intérieure . Au centre du dispositif, la focalisation sera électrostatique, elle est d'autant plus forte que l'énergie de la particule est faible et elle devient nulle quand la particule prend de la vitesse . La distance séparant la particule de l'axe dr est donnée par :

$$dr = \frac{m}{q} \quad \frac{dv}{rB^2}$$

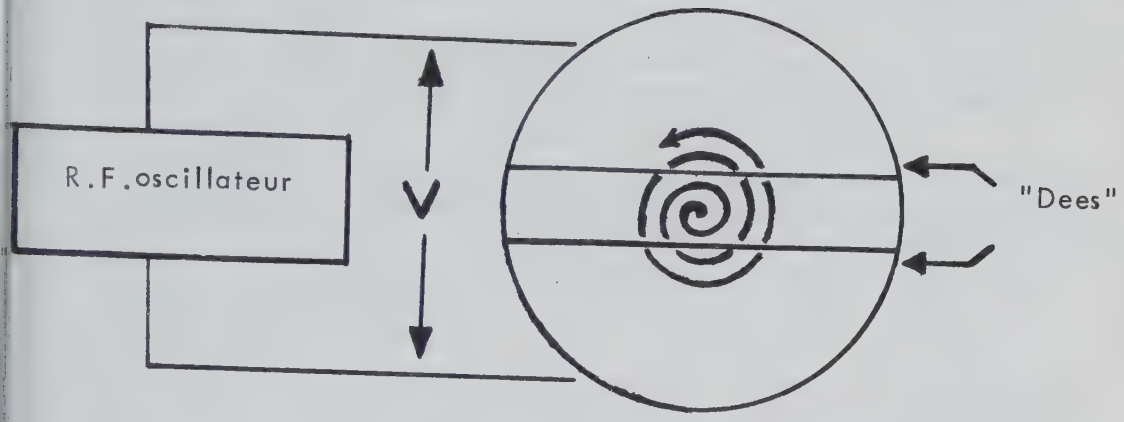
Par cette relation, on voit que dr diminue quand B augmente.

Ainsi le synchronisme et la focalisation exigent de la part de B deux variations en sens contraire . En fait, on montra qu'il était possible de satisfaire ces deux exigences de prime abord incompatibles en établissant que le champ magnétique peut varier sur une orbite en fonction de l'azimut, alors que sa valeur moyenne peut augmenter suivant la rayon des orbites . Les lignes de champ de B s'incurvent au fur et à mesure que la particule s'approche de la périphérie de l'électro-aimant dont l'espace interdipolaire augmente avec le rayon . Ainsi, la force de Lorentz maintient non seulement la particule sur une orbite circulaire, mais aussi provoque le rappel de celle-ci sur le plan médian . Cette version possède des limites, et les protons au-dessus de 20 Mev ne sont plus focalisés entièrement .

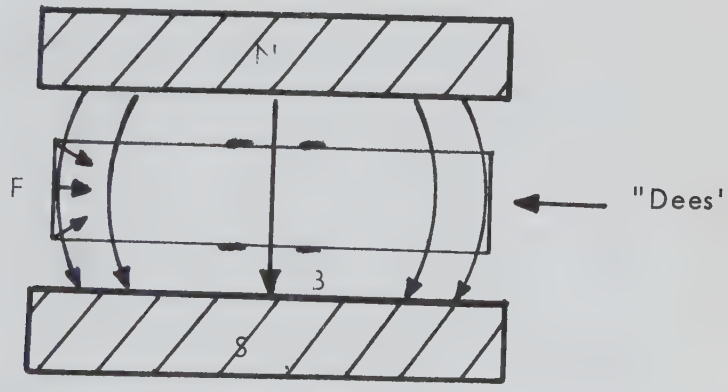
En 1938, L. H. THOMAS proposait une nouvelle méthode de focalisation axiale . Le champ n'est plus uniforme, il existe le long de l'orbite des régions des champs magnétiques alternativement forts et faibles, constituants les "Hills and Valleys" .

La première machine de conception THOMAS, voit le jour en 1958, en 1966 est terminé le 88 inch Sector Focused Cyclotron (SF Cyclotron) au Laurence Radiation Laboratory de l'Université de Berkeley en Californie . Ce dernier a les performances suivantes : il accélère les protons de 6 à 55 Mev, les deutons de 11 à 65 Mev. Les ions He^3 de 17 à 150 Mev et les particules α de 22 à 130 Mev.

Le cyclotron isochrone possède donc la synchronisation d'une part et la focalisation d'autre part . Des bobines placées dans les vallées ou sur les collines permettent de contrôler l'amplitude de la variation du champ azimutal et des bobines circulaires de différents rayons situées sur les faces polaires servent à contrôler le gradient du champ moyen le long d'un rayon . L'orbite de la particule se déplaçant dans un tel champ n'est pas circulaire et affecte la forme d'un polygone curviligne . La résolution en énergie des particules émises est de l'ordre de 0, 8 à 1% .



SCHEMA DU CYCLOTRON
VU DE DESSUS



SCHEMA DU CYCLOTRON
VU DE PROFIL

Le cyclotron 88 in SF est actuellement utilisé pour la recherche, mais pour une vocation biologique ou médicale de plus petits cyclotrons sont utilisables . Ces petits cyclotrons isochrones doivent répondre à certains impératifs :

simplicité d'installation et d'exploitation avec un en combrement réduit et pour un prix raisonnable .

Pour un rayon de Dee donné, l'énergie de la particule choisie admet une limite supérieure, et la fréquence de la tension accélératrice est limitée . Donnons le tableau comparatif :

$$E = \frac{B^2 Ro^2}{2} \frac{q^2}{m} \quad fo = \frac{B}{2\pi} \frac{q}{m}$$

Si on prend :

$\frac{B^2Ro^2}{2} = 1$ pour E et $\frac{B}{2\pi} = 1$ pour fo on a :

		E	fo
Proton	$^1_1H^+$	1	1
Deuton	$^2_1H^+$	1/2	1/2
Triton	$^3_1H^+$	1/3	1/3
Hélium	$^3_2He^{++}$	4/3	2/3
Particule α	$^4_2He^{++}$	1	1/2

Ainsi, une machine accélérant les protons à 22 Mev au maximum produira des deutons de 11 Mev environ et de l'Hélium$_3$ de 30 Mev avec un courant de faisceau externe de 50 μA et de diamètre inférieur à 2 cm . Ce cyclotron est celui de la Cyclotron Corporation type CS 22 . Ce petit cyclotron isochrone a des pièces polaires à trois secteurs et ses dees ne font pas un angle de 180° mais de

120° chacun, laissant un espace plus grand pour le système d'extraction et les sondes . Il possède en outre un dispositif de récupération de l'Hélium$_3$ (qui coûte très cher) inclus à la pompe à vide, qui permet de remettre en circulation 90% du gaz .

- Le CS 15 du même constructeur produit des protons de 15 Mev, des deutons de 7, 5 Mev et des Hélium-3 de 20 Mev .

- Le petit cyclotron isochrone de la CSF à fréquence variable, donc à énergie variable ($E = BRo^2q\ \pi f$) comporte 4 secteurs droits et deux "dees" symétriques d'ouverture angulaire très faible (45 à 50°) . Il accélère les protons entre 6 et 20 Mev, les deutons entre 3 et 10 Mev, les particules He^3 entre 4 et 28 Mev et les α de 6 à 20 Mev.

- Chez Philips à Eindhoven, deux types de cyclotrons isochrones compacts sont construits, l'un à énergie fixe (protons : 16 Mev, deutons 8 Mev, He^3 22 Mev, α 16 Mev), l'autre à énergie variable (protons : 1 - 16 Mev, Deutons 2 - 8 Mev, $He^3$3 - 22 Mev, α 4 - 16 Mev) . Les pôles de l'aimant sont constitués de quatre secteurs droits .

Le cyclotron compact isochrone :

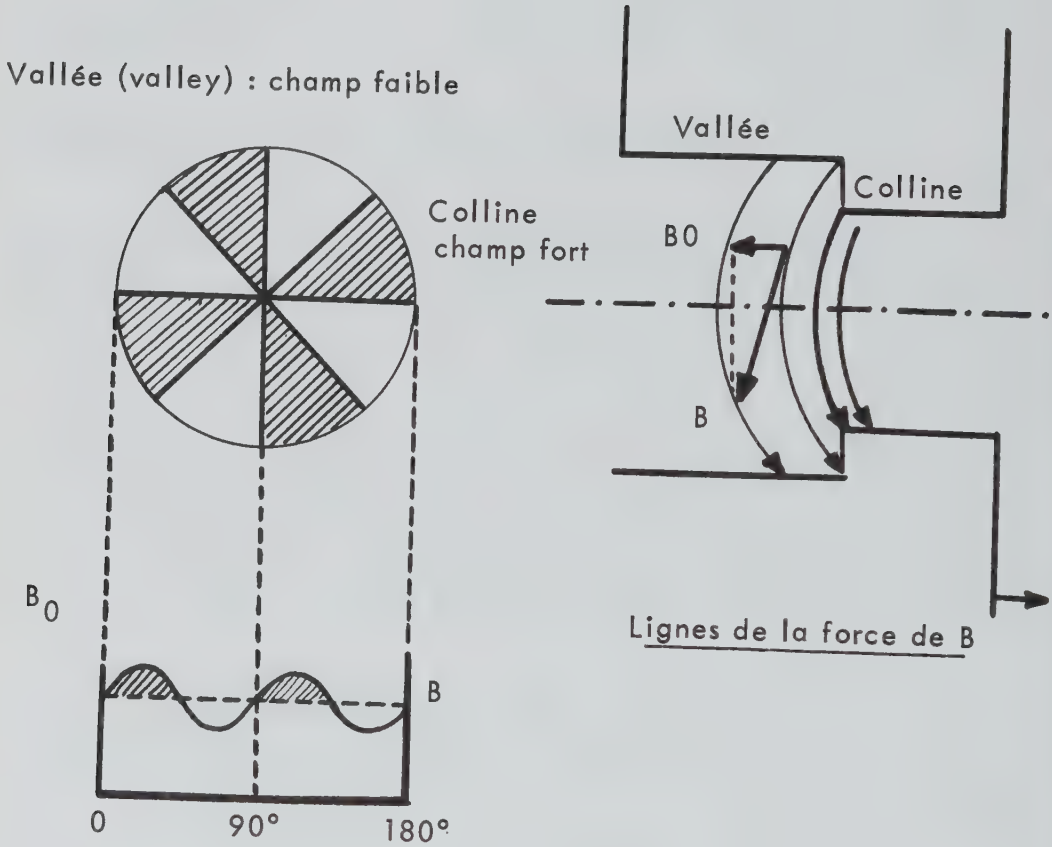
Ce type de cyclotron parfaitement adapté aux exigences d'un laboratoire médical doit néanmoins posséder les qualités suivantes :

- un faisceau de bonne qualité est important ,
- une variation rapide de l'énergie à la demande,
- une grande souplesse d'utilisation,
- une manipulation simple .

La machine actuellement placée sur le marché par Philips est isochrone AVF, c'est le cyclotron de 55 inch dont voici les performances :

En faisceau extérieur pour un courant de 100 µA en proton et deuton, de 50 µA en 3He et α on a les gammes d'énergie suivantes :

. protons ..... 6 - 18 Mev
. deutons ..... 3 - 9 Mev
. Hélium ..... 7 - 24 Mev
. Particules α ..... 6 - 18 Mev



Champ magnétique à secteur

Lignes de la force de B

La composante de focalisation est dérivée de la force de LORENTZ

$$F2 = qv_r \quad B_0$$

Afin d'assurer l'encombrement minimum, les dees n'ont pas la forme conventionnelle des pièces de grands cyclotrons. Les pièces polaires sont formées de 4 "Hills" et 4 "Valleys" assurant communément la focalisation dans le plan. Dans 2 de ces 4 "Valleys" sont placés les 2 dees qui ainsi prennent l'espace minimum. La différence de potentiel de haute fréquence (de l'ordre de 30 mégacycles) permet d'accélérer en 4 fois (au lieu de 2 dans la machine classique) le groupe de particules à chaque révolution. Des bobines placées sur les cadres en cuivre permettent la régularisation de la trajectoire. L'injection des ions (source interne) se fait perpendiculairement au plan du cyclotron avec un système d'électrode, un pompage des électrons (ainsi éliminés) et un déflecteur à 45° envoie les particules chargées dans le vide de la machine.

Cette machine travaille en faisceau externe, ce qui évite les accidents désagréables de souillures à l'intérieur de la machine. Son système de recyclage de 3He en fait une machine permettant d'explorer les isotopes assez lourds.

LE CYCLOTRON ISOCHRONE COMPACT THOMSON - CSF à énergie variable

Cette machine à quatre secteurs, quatre "Hills" et quatre "Valleys" produit en faisceau externe les particules suivantes :

- Protons Energie = 6 à 20 Mev, intensité 70 µA
- Deutons Energie = 3 à 10 Mev, intensité 70 µA
- Hélium 3 Energie = 6 à 25 Mev, intensité 50 µA
- Particules α Energie = 6 à 20 Mev, intensité 50 µA

Le cyclotron d'un poids de 12 tonnes et de mesure 1,90 x 0,90 x 0,90 mètres est plus compact que son homologue de la Philips, il possède l'avantage d'avoir une tension oscillatrice stabilisée par pilote et ces résonateurs ont été placés verticalement pour assurer un encombrement minimal .

LE CYCLOTRON DE L'UNIVERSITE DES SCIENCES DE BORDEAUX

Le cyclotron du Laboratoire de Physique Nucléaire que le Professeur CHASTEL a eu la gentillesse de mettre à notre disposition, a été construit à Bordeaux sous la direction de Monsieur LEROUX (thèse 1968) . Il peut accélérer des :

- Protons de 750 kev à 6, 7 Mev
- Deutons de 1, 5 Mev à 5, 4 Mev
- $^{3}He^{++}$ de 1, 8 Mev à 12, 4 Mev
- $^{4}He^{++}$ de 3, 0 Mev à 10, 75 Mev

C'est une machine à pôles plats .

La fréquence du champ électrique possède une valeur telle que le déphasage des particules entre le début et la fin de l'accélération , soit nul . D'autre part, on utilise une tension accélératrice de valeur suffisamment élevée pour que le nombre de révolutions ne devienne pas trop grand . Les particules accélérées doivent conserver une phase comprise entre $-\pi/2$ et $+\pi/2$ (condition d'accélération) .

Avant d'atteindre le rayon d'extraction qui est d'environ 25 cm, les particules ont tendance à se défocaliser le long de leur trajectoire . Les équations de mouvement montrent qu'elles se déplacent autour d'une trajectoire d'équilibre circulaire suivant les équations bétatroniques . Les solutions de ces équations amenant une bonne focalisation, imposent des valeurs de l'induction magnétique qui décroissent moins vite que 1/5 .

Le champ électrique intervient également dans la focalisation . En effet, la fente accélératrice équivaut à une lentille convergente à l'entrée de la particule, et divergente à sa sortie .

Pour que l'ensemble constitue un système focalisant, il suffit que le premier effet soit supérieur au second . La source d'ions a été légèrement décentrée pour satisfaire la condition de phase et obtenir une intensité de faisceau plus élevée .

L'électro-aimant possède un diamètre de 60cm, 12 cm d'entrefer, et présente un champ de 1,6 Tesla en son centre . Les pôles sont profilés suivant une loi telle que l'induction magnétique soit uniforme, afin d'éviter les phénomènes de saturations locales .

Les bobinages sont refroidis par une circulation interne d'eau distillée, celle-ci est en échanges thermiques avec l'eau courante de la ville .

L'un des dees est porté au potentiel de masse; la structure du système résonnant en est simplifiée et permet, en outre, de disposer d'un espace plus important dans la chambre à vide; cependant, la puissance de l'oscillateur doit être doublée . Le champ H. F. entre les dees est obtenu en connectant l'ensemble de ceux-ci à une ligne coaxiale en $\lambda/4$. La transmission de l'énergie entre le tube oscillateur et la ligne résonnante se fait par l'intermédiaire d'une boucle de couplage magnétique . L'oscillateur est du type auto-excité .

La source est du type Livingstone . Elle permet d'ioniser protons, deutons, He^3, He^4 .

Le filament est constitué par un fil de tantale. Les électrons émis sont accélérés par le champ électrique existant entre le filament et la colonne de graphite . Ils arrivent devant l'électrode de graphite placée à la partie supérieure de la colonne . Celle-ci isolée, se charge négativement, de telle sorte que les électrons oscillent ensuite dans la colonne et entrent en collision avec les molécules du gaz injectées dans la source . Un plasma est alors créé dans la colonne .

Les ions sont extraits par le champ H. F. à travers une fenêtre de 5 mm de hauteur, et 5/10 mm de largeur . Ils en sortent focalisés . Le faisceau peut être extrait électrostatistiquement, mais nous avons travaillé

en faisceau interne (aux environs de R = 25 cm) pour obtenir le maximum d'intensité de faisceau . Dans ces conditions, nous disposons d'environ 20 µA en deutons et protons .

UTILISATION D'UN CYCLOTRON BIO-MEDICAL (CBM)

Un C. B. M. installé à proximité ou à l'intérieur d'un hôpital peut permettre :

- l'analyse par activation,
- la neutronthérapie,
- la radiothérapie avec des particules chargées plus lourdes,
- la production de radionucléides déficitaires en neutron.

Ce cyclotron couplé à un Institut de Recherche permet aussi éventuellement des applications moins directes sur les populations de cellules, qu'elles soient sanguines ou bactériennes.

INTERET BIOLOGIQUE ET MEDICAL DES RADIONUCLEIDES PRODUITS PAR LE CYCLOTRON

Notons tout d'abord les avantages :

- Ils possèdent pour la plupart une période inférieure à 24 heures .

- Ils sont formés avec une activité spécifique importante .

- La dose d'irradiation reçue par le malade est faible : pour une fixation thyroïdienne par exemple à l'iode radioactif 123 (période 13 H) la dose délivrée à la thyroïde est de 0,075 rads par μCi, alors que l'iode 131 (période 8 jours) délivre une dose de 18 rads par μCi .

- Etant donné la décroissance rapide, il est possible de répéter les examens à intervalles très courts dans le but de surveiller l'évolution d'un processus physiologique quelconque .

- Des techniques de double marquage peuvent être réalisées, avec l'emploi simultané d'un isotope à courte période et d'un isotope à longue période du même élément .

- Des quantités plus grandes de radioéléments peuvent être administrées au malade, sans exposer l'organisme à une irradiation excessive ce qui augmente le taux de comptage et la précision de la statistique .

- Les deux photons d'annihilation du rayonnement β^+ sont analysés par la méthode des coïncidences qui en éliminant le bruit de fond, permet d'obtenir une image plus nette de l'organe étudié .

- La souplesse d'utilisation permet d'adapter l'examen effectué et l'isotope utilisé . On admet que la période physique optimale est égale à 0, 69 fois le temps qui s'écoule entre l'administration du radioélément et la mesure de radioactivité (Ter Pogossian). Que dire alors d'un volume érythrocytaire mesuré en 15 minutes avec des hématies marquées au Cr 51 de période 27, 8 jours en exploration isotopique traditionnelle !

- Certains éléments à durée de vie très courte, utilisés en biologie et en médecine, sont tributaires du cyclotron car il n'existe pas les mêmes éléments à période plus longue ; ce sont par exemple l'O^{15} , le N^{13} et le F^{18} .

- Il faut savoir enfin que 290 nucléides (24%) ont une période comprise entre une heure et un jour .

Les désavantages des isotopes de cyclotron sont les suivants :

- Durée de vie trop courte pour le phénomène physiologique étudié .

- Impossibilité de marquer et de standardiser des molécules avec les isotopes de trop courte vie .

PROCEDES GENERAUX UTILISES EN VUE DES SEPARATIONS RADIOCHIMIQUES

1°- La cible

Le choix de la cible est une question de rendement et de prix . Avec une cible enrichie, on aura un radionucléide d'une grande pureté mais le prix de revient de l'élément produit est élevé . Cependant, la possibilité de recycler la cible abaisse ce prix de revient . D'un point de vue uniquement financier, il appartient de savoir si les difficultés rencontrées pour obtenir une grande quantité du matériau cible et si le taux d'impuretés introduites durant la préparation de la cible, son bombardement et la séparation chimique menée pour en extraire le nucléide désiré engagent l'utilisateur à se servir d'une cible enrichie . La récupération de la cible est réalisée avec un taux supérieur à 95% dans les deux exemples suivants :

- La formation d'Iode 125 et d'Iode 130 nécessite l'emploi de Te 125 et Te 130 . De la poudre à l'état de Te O_2 est placée dans une capsule en aluminium et irradiée, l'isotope cible Te est ensuite séparé de I. Le Te est repris par Na OH, puis, après avoir été remis à neutralité, le Te est précipité par Hydrazine et SO_2 (rendement du recyclage 99 %) .

- Une cible fine de ^{54}Cr est déposée électrochimiquement , après irradiation et séparation de l'élément produit Mn 54, la solution est concentrée à chaud avec $HCl\ O_4$. Après refroidissement $Cr_2\ O_3$ cristallise, on le redissout dans de l'eau puis le cristallise de nouveau . Après lavage par HNO_3, le chrome 54 est placé dans le bain d'une cellule électrochimique en plastique . En raison d'une volatilisation

appréciable pendant le bombardement et des pertes occasionnées par les séparations chimiques, le rendement de la régénération de la cible n'est que de 95% .

La forme chimique et physique de la cible a une grande importance pour la suite des opérations . En effet, un matériau sous forme de sel soluble dans l'eau (ou autre solvant facile à travailler) et de poudre très fine (Métal) est souhaitable .

Dans les expériences avec recul, l'isotope cible reçoit de la part de la particule incidente , une énergie cinétique suffisante pour l'arracher à son environnement, il accepte en son sein la particule, en éjecte une autre et se déplace en recul du matériau cible sur une plaque située immédiatement derrière . Pour des raisons évidentes, la feuille cible doit être très fine .

La quantité de matériau cible influence la vitesse de la séparation, on a intérêt à travailler sur une quantité minimum .

2°- Transfert rapide de l'échantillon après irradiation .

Le temps séparant la fin de l'irradiation du début de la séparation doit être aussi court que possible car nous avons affaire à des isotopes de vie courte .

Le procédé le plus rapide et le moins dangereux pour l'utilisateur employé dans les centres de cyclotron est pneumatique . Dans le cyclotron, à l'extérieur de la chambre à vide, il y a une petite chambre de communication qui peut d'ailleurs servir pour les irradiation externes, qui possède sa propre pompe à vide . Elle reçoit, côté extérieur, un tube en polyéthylène par une porte en aluminium. Ce tube en polyéthylène rejoint le mur le plus proche, qu'il traverse, pour gagner le laboratoire de chimie . On place la cible dans un "Lapin" qui, poussé par l'air comprimé, l'envoit dans la chambre sas.

Après irradiation, le "lapin" replacé dans la chambre extérieure, est remis sous pression atmosphérique, et le pneumatique le fait revenir dans le laboratoire de chimie .

3°- Le bombardement des particules au cyclotron .

Nous donnons un exemple de l'ensemble cible (fig. 1) . Les particules α sont collimatées par une plaque en cuivre refroidie par eau et une plaque de graphite (A) . Un second collimateur règle très exactement la dimension du faisceau arrivant sur la cible (B). Un support (C) en acier inoxydable place une plaque en duralumin (0, 04 cm d'épaisseur), qui permet de séparer la chambre cible de la chambre du cyclotron . Un autre support D porte la cible derrière laquelle est placé un système de refroidissement et un cylindre de Faraday (F) .

4°- Les modes de séparation .

a) Atomes en recul nous en donnons un exemple . Le Mo 90 donne par désintégration β^+, le Nb 90 m de période 24 secondes . Ce dernier, par recul, est séparé de son parent et analysé .

b) Distillation .

- Elle se produit quelquefois pendant l'irradiation c'est le cas des gaz ^{10}C et ^{11}C produits à partir de ^{10}B (p n) et ^{10}B (d n) qui sont solides (boron ou brofluorure de calcium) . De même pour ^{14}N (p n) ^{14}O (72 s), le gaz oxygène est produit à partir de Thiocyanate de potassium (fig. 2) .

- La chromatographie en phase gazeuse peut être citée comme un exemple intéressant de séparation d'un gaz radioactif . Ainsi, pour l'argon, le krypton et le xenon, la cible placée dans un tube en polyéthylène est soumise à irradiation, le gaz traverse un bouchon de charbon actif et va se collecter dans une chambre vide au départ (fig. 3) .

- Les gaz émanants radioactifs sous de grosses irradiations peuvent être collectés .

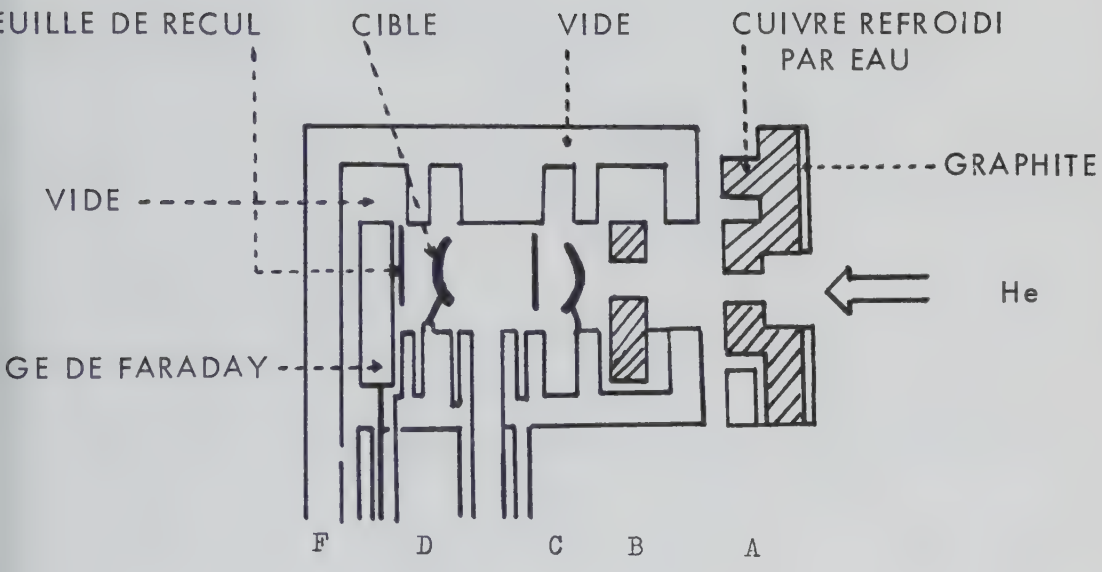


Fig. 1

SCHEMA D'UN DISPOSITIF CIBLE D'UN CYCLOTRON

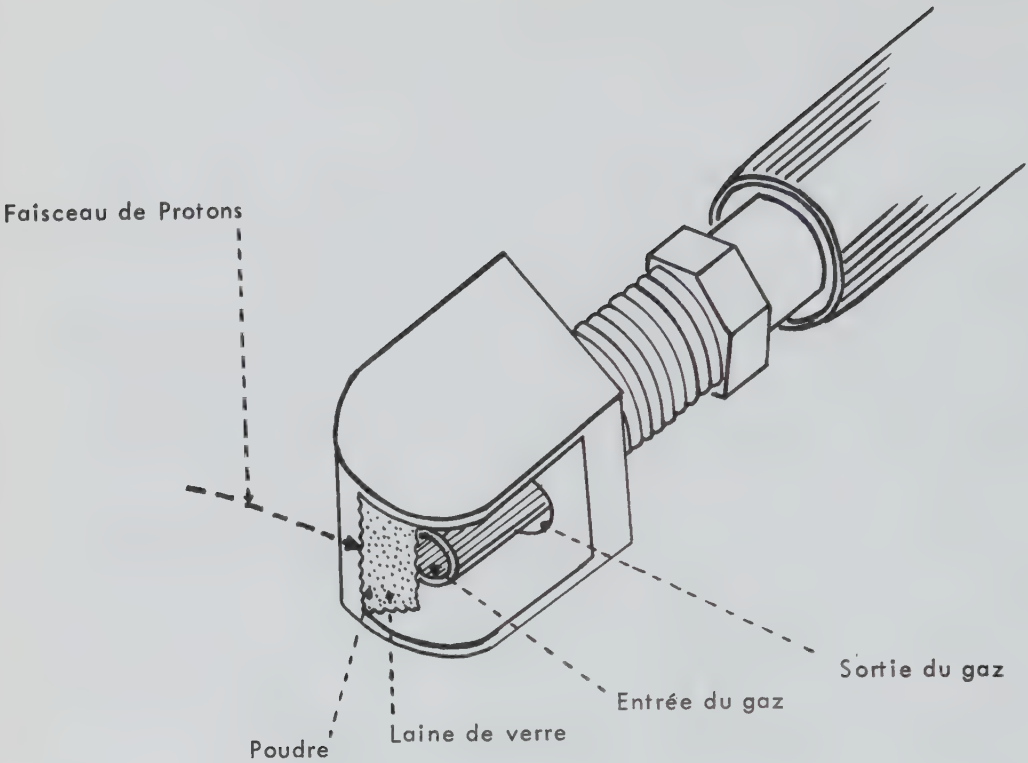


Fig. 2

DISPOSITIF D'EXTRACTION D'UN GAZ A PARTIR D'UNE POUDRE

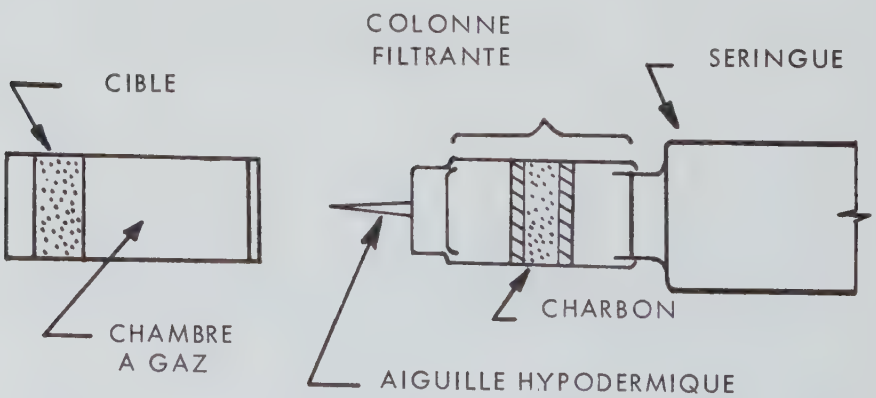


Fig. 3

DISPOSITIF DE PREPARATION D'UN GAZ PAR DIFFUSION

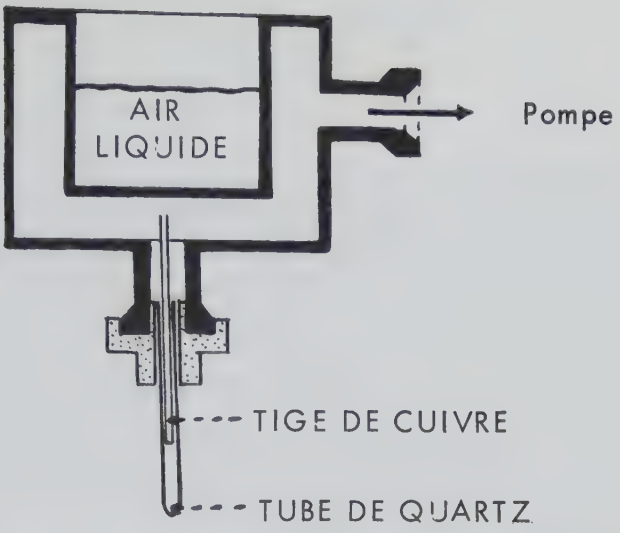


Fig. 4 . Appareil de séparation à basse température

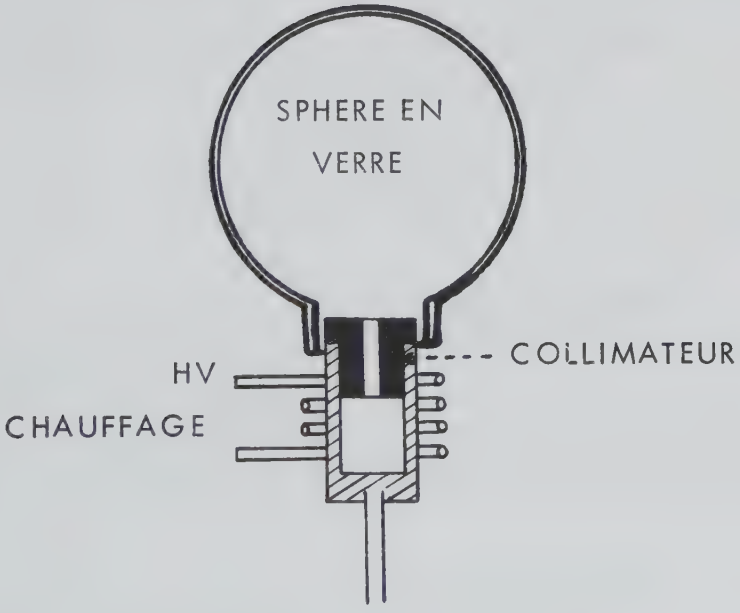


Fig. 5. Appareil comprenant un creuset et un vase de récupération (séparation poudre-gaz).

d'après PARKER et GRUNDITZ

- La volatilisation et la distillation peuvent s' effectuer après irradiation. Avec un appareil à distillation à basse température et sous vide, on sépare ^{73}As (400°C) d'une cible en germanium (959°C) de même 198 Hg (t° évap: 400°C) de l'or (t° fus 1063°C) ou l'iode 131 (t° évap. 400°C), du tellurium (t°fus: 452°C) et enfin, le ^{63}Zn (t° évap. : 343°C) du Cuivre (t° fus. : 1083°C) (appareil fig. 4) . Le nucléide évaporé est reçu sur un film accepteur ou un liquide .

Avec un appareil à chauffage par bombardement électronique ou pourra séparer à chaud Ag du palladium ou l'or du platine (fig. 5) .

c) Extraction par solvant .

L'extraction sélective d'un radionucléide sous forme non polaire ou sous forme de complexe par un solvant organique non nuisible sera souvent employée par la suite .

Les agents d'extraction les plus utilisés sont :

- Le tributylphosphate (T B P)
- Le Cupferron
- La thenoylfluoroacétone (T T A)
- La Diphényl thiocarbazone (Dithizone)
- La 8 -hydroxyquinoléine (Oxine) .

d) Précipitation .

En règle générale, la précipitation est employée au premier stade et au dernier du procédé d'extraction utilisé . Les éléments interférants dans la précipitation doivent nous conduire à choisir un réactif précipitant le plus sélectif possible . La technique de coprécipitation est très utilisée dans ce type de séparation .

e) Echange d'ions.

Une technique utilisant une séparation sélective par une colonne échangeuse d'ions, est bien souvent le procédé le plus efficace et le plus sûr de séparer deux isotopes.

f) Echange isotopique .

L'échange entre un ion argent provenant d'un chlorure d'argent radioactif précipité et d'un nitrate d'argent en solution , se fait rapidement .

g) Méthodes électro-chimiques .

- La méthode par migration électrique se fait sur papier humidifié dans un tampon électrolyte et placé entre deux électrodes de platine . En choisissant des agents complexants et le pH, on arrive à effectuer de bonnes séparations (Nb - Mn - AS - Cu) .

- La méthode polarographique permet la détection d'isotopes filles de très courte vie . L'isotope radioactif est réduit à l'état d'oxydation zéro et le métal résultant forme un amalgame avec la goutte de mercure . Celle-ci tombe dans une solution de tétrachlorure de carbone. La mesure est donc polarographique .

III
LES ISOTOPES DE GENERATEUR

En 1949, W. E. WINSCHE du Laboratoire National de Brookhaven fut un des premiers à préciser que, pour avoir un intérêt médical, les radioisotopes devaient avoir une période s'étalant de quelques minutes à quelques heures . Des problèmes de transport à partir des rares lieux de fabrication, les difficultés de séparation chimique, firent que les éléments radioactifs de courte vie furent d'abord réservés à un petit nombre de physiciens . Leur introduction en médecine nucléaire est surtout due à WINSCHE qui imagina le premier un générateur de Tellure 132 (période : 77 heures) dont la décroissance conduisait à l'Iode 132 (période : 2, 4 heures) . Ce générateur pouvait être "trait" rapidement et facilement à des intervalles de temps relativement courts avec un rendement acceptable pendant environ deux semaines (3) .

A - CARACTERISTIQUES ET DIFFERENTES CATEGORIES

Les critères exigés d'un générateur à utilisation médicale sont les suivants :

1°- le parent doit avoir une demi-vie plus longue que celle de son fils .

2°- les différences chimiques des ascendants et descendants doivent être telles qu'elles permettent une élution différentielle .

3°- Un générateur stérile doit être conçu pour l'utilisation médicale avec des éluants injectables .

MARSHALL BRUCER (1) distingue plusieurs systèmes de générateurs .

1°- Les systèmes "Directs" (au nombre de 80) : L'ascendant a une période supérieure à celle du descendant .

2°- Les systèmes "Inverses" (au nombre de 22) : L'ascendant a une période inférieure à celle du descendant .

3°- Les systèmes "Isomériques" (au nombre de 16) : L'ascendant et le descendant sont isomères d'un même isotope ; tous les deux peuvent se subdiviser en systèmes directs ou inverses .

B - LES PRINCIPAUX GENERATEURS UTILISES EN MEDECINE .

Nous pouvons dresser un tableau des principaux couples radioactifs utilisés en médecine . Pour les raisons exposées précédemment, il s'agit de systèmes où l'ascendant a une période beaucoup plus longue que celle du descendant . Ce sont donc des systèmes "directs". La courte période des éléments fils est très intéressante, notamment en scintigraphie .

C - DESCRIPTION D'UN GENERATEUR

Deux problèmes essentiels se posent lors de la réalisation d'un générateur :

- celui du choix du couple en fonction de ses caractéristiques : période, mode de désintégration, énergie .
- celui de la séparation et de la protection du couple de radioéléments .

La séparation des deux radioéléments se fait par un système mécanique, pratique, que l'on désigne sous

le nom de "vache" (cow) . L'appareil se compose essentiellement d'une colonne d'alumine sur laquelle est fixée la substance mère (4) . La séparation du couple mère-fils se fait par élution . La colonne et la composition de l'éluant sont déterminées de telle sorte que seule la substance fille soit entraînée avec un rendement maximum .

La séparation chimique des substances mère et fille pourrait se faire par coprécipitation à l'aide d'un entraîneur, mais c'est une méthode plus longue, moins commode, plus dangereuse pour le manipulateur, et d'autre part ne permettant pas d'obtenir la substance radioactive à l'état pur .

Seule la méthode de la chromatographie est valable .

Le générateur se compose d'une colonne de verre d'une dizaine de centimètres de long, fermée à ses deux extrémités par un bouchon en caoutchouc recouvert d'une capsule métallique (2) .

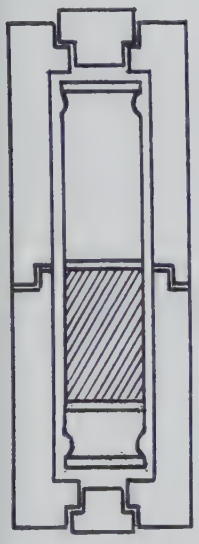
La partie inférieure de la colonne renferme l'élément ascendant qui est fixé sur une résine ou de l'alumine . La résine est maintenue entre un disque de verre fritté et un disque poreux en plastique .

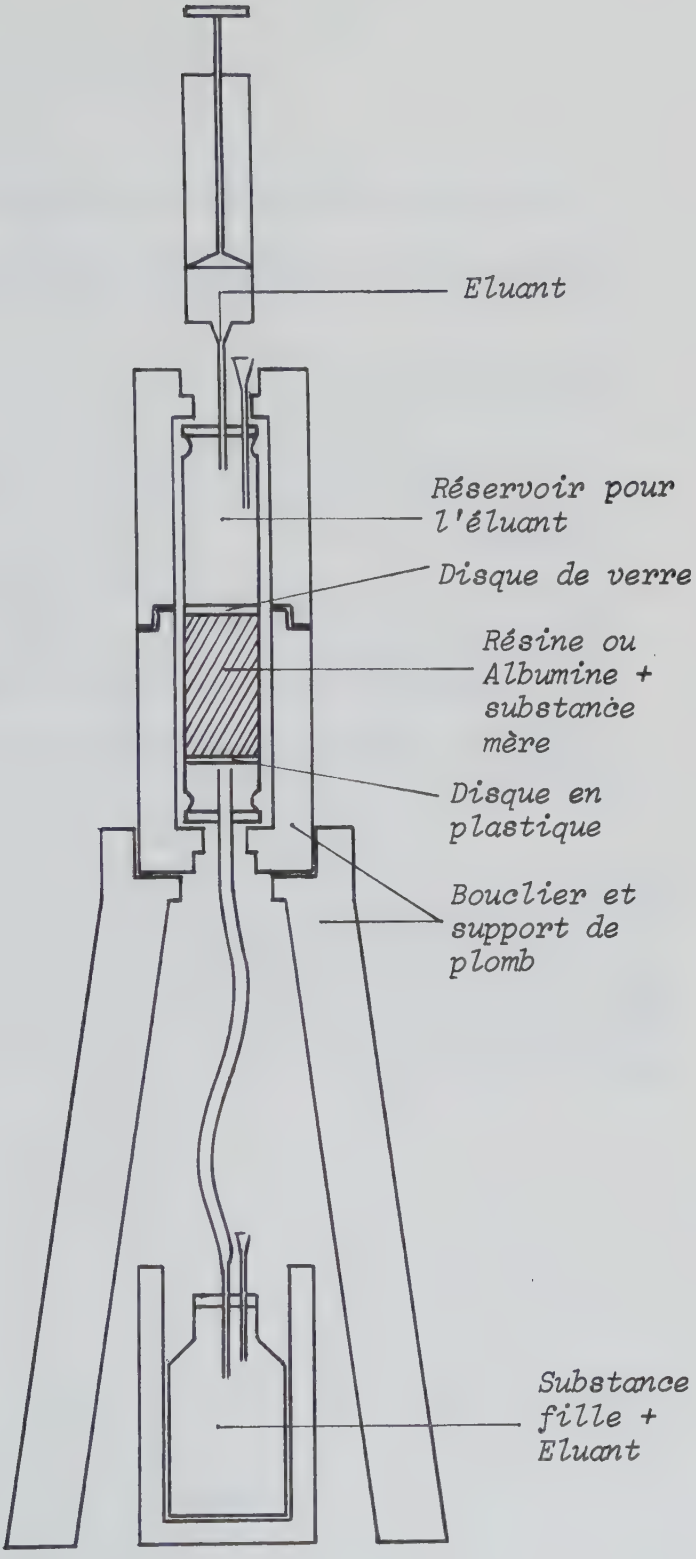
L'espace libre supérieur peut recevoir un certain volume d'éluant variable avec le modèle de générateur.

L'ensemble est maintenu dans une enceinte plombée qui assure la protection .

Quant à la période du radioélément retiré, elle est fonction, comme nous l'avons vu, du choix de la substance-mère . Celle-ci permet, d'autre part, de connaître l'intervalle de temps devant séparer deux "traites" successives . Ce temps est donné par le constructeur .

Parents	*Désintégration* → *1/2 vie*	*Fils*	*Désintégration* → *1/2 vie*	*Produit de décroissance*	*Energie γ principale en MeV*
^{68}Ge	C.E. → 280 j.	^{68}Ga	β^+, C.E. → 68 min.	^{68}Zn (stable)	0,511
$^{87}\gamma$	C.E. → 80 h.	^{87m}Sr	γ → 2,8 h.	^{87}Sr (stable)	0,388
^{99}Mo	β^- → 67 h.	^{99m}Tc	γ → 6 h.	$^{99}Tc(2,1.10^5a)$	0,14
^{113}Sn	C.E. → 118 j.	^{113m}In	γ → 1,7 h.	^{113}In (stable)	0,392
^{132}Te	β^- → 3,2 j.	^{132}I	β^-,γ → 2,3 h.	^{132}Xe (stable)	0,67
^{137}Cs	β^- → 30 ans	^{137m}Ba	γ → 2,6 min.	^{137}Ba (stable)	0,662




Eluant
Réservoir pour l'éluant
Disque de verre
Résine ou Albumine + substance mère
Disque en plastique
Bouclier et support de plomb
Substance fille + Eluant

D - LES CRITERES D'UN BON GENERATEUR

En résumé,dans la pratique, certaines conditions interviennent pour la sélection des générateurs médicaux :

- Le nucléide parent doit être facile à produire en quantité importante .
- La séparation fils-parent doit pouvoir se faire par chromatographie sur colonne avec un bon rendement. L'élution du fils doit être sélective sans contamination par le parent .
- L'éluat doit être, dans la mesure du possible, une solution ingérable ou injectable répondant à des spécifications pharmaceutiques . Il est souhaitable que le volume soit le plus faible possible (inférieur à 20 ml) .
- L'élément fils doit présenter des caractéristiques de rayonnement et d'énergie compatibles avec son utilisation .

Les produits de filiation obtenus à partir des différents générateurs n'ont pas tous la même importance dans le domaine médical . Certains ont une application fonctionnelle bien déterminée , ce sont le ^{87m}Sr, l'^{132}I et le ^{137m}Ba , par contre le ^{99m}Tc et l'^{113m}In ont un domaine d'application très vaste . C'est aussi le cas du ^{68}Ga, mais son emploi est peu répandu en raison de son prix de revient élevé .

BIBLIOGRAPHIE

1- MARSHALL BRUCER MD - A herd of radioisotope cows .
Vignettes in Nuclear Medecine n°3 .

2- STANG L. G. et RICHARD P. - Tailoring the isotope to the need .
Nucleonics 1964, 22-46 .

3- STANG L. G. - Manual of isotope production processes in use at Brookhaven National Laboratory .

4- TUCKER W. D., GREENE H. W., WEISS A. J., MURRENHOFF A. - Methods of preparation of some carrier-free radio-isotopes involving absorption on alumine .
BNL 3746, 1958 .

IV
MATERIEL TECHNIQUE

L'introduction des caméras (1) à scintillation (ANGER 1958, ANGER et ROSENTHAL (1959), dans le domaine médical s'est révélée d'un intérêt considérable (2) (3) .

Elles présentent de grands avantages par rapport aux appareils de balayage classiques pour la visualisation de la distribution d'un radioisotope dans le corps humain .

En effet :

- Elles offrent la possibilité de suivre différents processus dynamiques . Le transport des radioisotopes dans l'organisme peut être suivi , même si les périodes physique et biologique du radioisotope sont courtes .

- Leur sensibilité est nettement supérieure à celle d'un scanner (3 à 10 fois suivant l'énergie du rayonnement γ et le collimateur utilisé) .

- La durée de l'étude de la distribution du radioélément est évidemment bien inférieure à celle qu'entraîne l'emploi de systèmes balayeurs .

La rapidité de l'examen est d'un grand intérêt pour le malade qui, suivant l'ancien procédé à balayage devait rester parfois immobile pendant plus d'une heure .

- Compte -tenu de la rapidité de l'examen, il est également possible d'obtenir des vues en projection obliques ou latérales, ce qui entraîne une amélioration de la connaissance exacte des lésions organiques .

Dès 1953, GORDON et coll. (4) soulignaient l'intérêt des émetteurs β^+ dans la localisation des tumeurs (5) . La résolution spatiale obtenue avec des rayonnements β^+ révèle une très nette supériorité sur les rayonnements γ ou détection externe, car les problèmes de la diffusion et de la collimation de ces derniers, réduisent la qualité de la résolution .

Dans le cas des rayonnements β^+ la détection est effectuée au moyen d'un système à coïncidences (6).

Les caméras à β^+ sont déjà utilisées en investigation clinique (7) (8) . Leur principe est identique à celui des caméras γ , mais elles possèdent un système de détection supplémentaire constitué par un circuit de coïncidences .

CAMERA γ

Elle est composée :

- d'un système de détection d'image,
- d'un circuit d'analyse et de positionnement du signal,
- d'un oscilloscope,
- d'une caméra .

A - LE SYSTEME DE DETECTION D'IMAGE

1°- Collimateur

Il doit posséder une bonne résolution, et une bonne réponse en profondeur afin de permettre la visualisation des lésions profondes .

Il en existe de deux types :

- Pinhole :

Ce collimateur possède un seul trou et fournit une image inversée du plan de scintillation . Sa sensibilité est évidemment supérieure à celle d'un collimateur multi-canaux . Elle présente surtout de l'intérêt pour les sujets de

petite taille . Dans le cas de la thyroïde, ANGER utilise un collimateur à 3 ouvertures qui fournit une vue centrale de la glande accompagnée de deux vues agrandies des lobes gauche et droit .

- Collimateur multitrous :

Il est composé d'une épaisse plaque de plomb percée d'un ou plusieurs milliers de trous parallèles ou obliques . Ce système offre le meilleur compromis dans le cas d'un sujet de taille plus importante entre la sensibilité et la résolution .

2°- Cristal

Les γ collimatés agissent sur un cristal détecteur qui produit la lumière de scintillation recueillie par la cathode du photomultiplicateur . Ce dernier doit posséder une efficacité suffisante pour permettre le comptage de faibles doses .

On utilise en général un cristal INa (Tl 10%) 11" 1/2 de diamètre, 1/2" d'épaisseur . Le principal ennui réside dans les limitations imposées à l'épaisseur du cristal, donc à l'énergie du γ détecté . En effet, lorsque augmente l'épaisseur du cristal, l'erreur de localisation du point d'interaction γ-électrons augmente et la résolution spatiale diminue .

D'autre part, des effets de bord se produisent ou entraînent une perte d'informations à la surface périphérique, ceux-ci limitent à 9" ou 10" le diamètre utile du cristal .

3°- Photomultiplicateur .

L'efficacité du système de détection diminue très vite au-delà de 300 Kev :

- 21% pour I^{131}
- 34% pour Hg^{203}

Pour assurer une bonne récupération de la lumière du cristal, un très bon comptage optique doit exister entre cristal et PM . L'épaisseur du guide de lumière

constitue un paramètre important qui intervient dans la recherche de linéarité de bonne résolution spatiale du système .

Les signaux qui déterminent la localisation de chaque scintillation proviennent de l'analyse de tous les signaux issus des P.M. visant le cristal .

Pour que soient obtenues les conditions optima de fonctionnement du système, c'est-à-dire :

- l'uniformité de la réponse régionale,
- la linéarité de l'image,
- la bonne résolution spatiale .

Divers paramètres doivent être étudiés . Ils concernent :

- la taille et l'arrangement spatial des P. M.
- le gain relatif des différents tubes (K)
- les fractions (Fi, gi) du signal Si utilisées pour positionner le signal - X , Y .

Les phototubes étant circulaires et coplanaires il est démontré mathématiquement (9) que le meilleur arrangement consiste à placer les tubes, de la façon la plus groupée possible et dans un système hexagonal . Leur diamètre respectif peut alors être calculé . Ainsi, dans le cas d'un cristal de diamètre axial à 11" , il est souhaitable d'utiliser un groupement de 19 P.M. de 3" de diamètre .

B - CIRCUIT D'ANALYSE ET DE POSITIONNEMENT DU SIGNAL .

Les impulsions issues du P.M. traversent un réseau capacitif qui fournit 3 données sous forme de signal .

1- X correspond à la coordonnée de position abscisse .
2- Y correspond à la coordonnée de position ordonnée .
3- Z est proportionnel à l'intensité de brillance de la scintillation . Il est provoqué par l'absorption totale du pic photo-électrique .

Le signal Z est envoyé sur un analyseur d'amplitude .

Ainsi, lorsqu'une scintillation se produit dans le cristal, si le signal Z correspondant possède une hauteur suffisante pour franchir le sélecteur, il permet la visualisation des signaux X et Y associés . D'où la production d'un point image sur l'oscilloscope .

Les gains des P.M. sont déterminés de manière à ce que la hauteur du signal Z soit indépendante de la localisation spatiale de la scintillation (X, Y), Z sera donc centré sur la largeur de la fenêtre du sélecteur, et ce, indépendamment des coordonnées de la scintillation afin d'assurer un transfert régional uniforme . Le seuil Zr est suffisamment haut pour exclure tous les évènements Compton .

C - OSCILLOSCOPE

Après passage dans les compartiments électroniques usuels de préamplification, de sélecteur d'amplitude et d'amplification, puis dans un circuit différentiel associé à un circuit de rapport, les signaux de détection X Y et d'intensité Z sont envoyés sur un oscilloscope .

La sélection effectuée sur les signaux Z permet d'éliminer les scintillations dont le degré de brillance est trop faible et d'éliminer ainsi l'image des γ diffusés.

D - ENREGISTREMENT DE L'IMAGE

Puisque les scintillations apparaissent sur l'oscilloscope, il suffit d'enregistrer ces flashs durant un temps déterminé pour obtenir une image de l'organe étudié . Le contraste doit être suffisant pour différencier les taux de comptage entre tissus d'activités différentes .

La caméra polaroïd placée face à l'oscilloscope intègre l'information fournie sur un film .

Un équipement auxiliaire peut permettre d'obtenir des résultats numériques se rapportant à une portion de l'image . Toutes les informations étant enregistrées

sur bande magnétique durant l'examen, il est possible de sélectionner une surface déterminée de l'organe examiné et d'obtenir automatiquement la courbe de comptage en fonction du temps dans la région étudiée .

RAYONNEMENT β^+

Le rayonnement β^+ émis par le noyau instable perd son énergie par une série d'interactions dans la matière . Avant d'atteindre l'énergie thermique et compte-tenu de son énergie E il possède une probabilité déterminée (établie à partir de la formule de Bethe) de subir une réaction d'annihilation .

$$P = \pi\gamma_o^2 \frac{1}{1+\beta}\left[\frac{\beta^2 + 4\beta + 1}{\beta^2 - 1}\log\left(\beta + \sqrt{\beta^2 - 1}\right) \frac{3-\beta}{\beta 2_{-1}}\right]$$

$\beta = {}^{E}/_{m_o e^2}$ $\qquad$ γ_o = rayon électronique

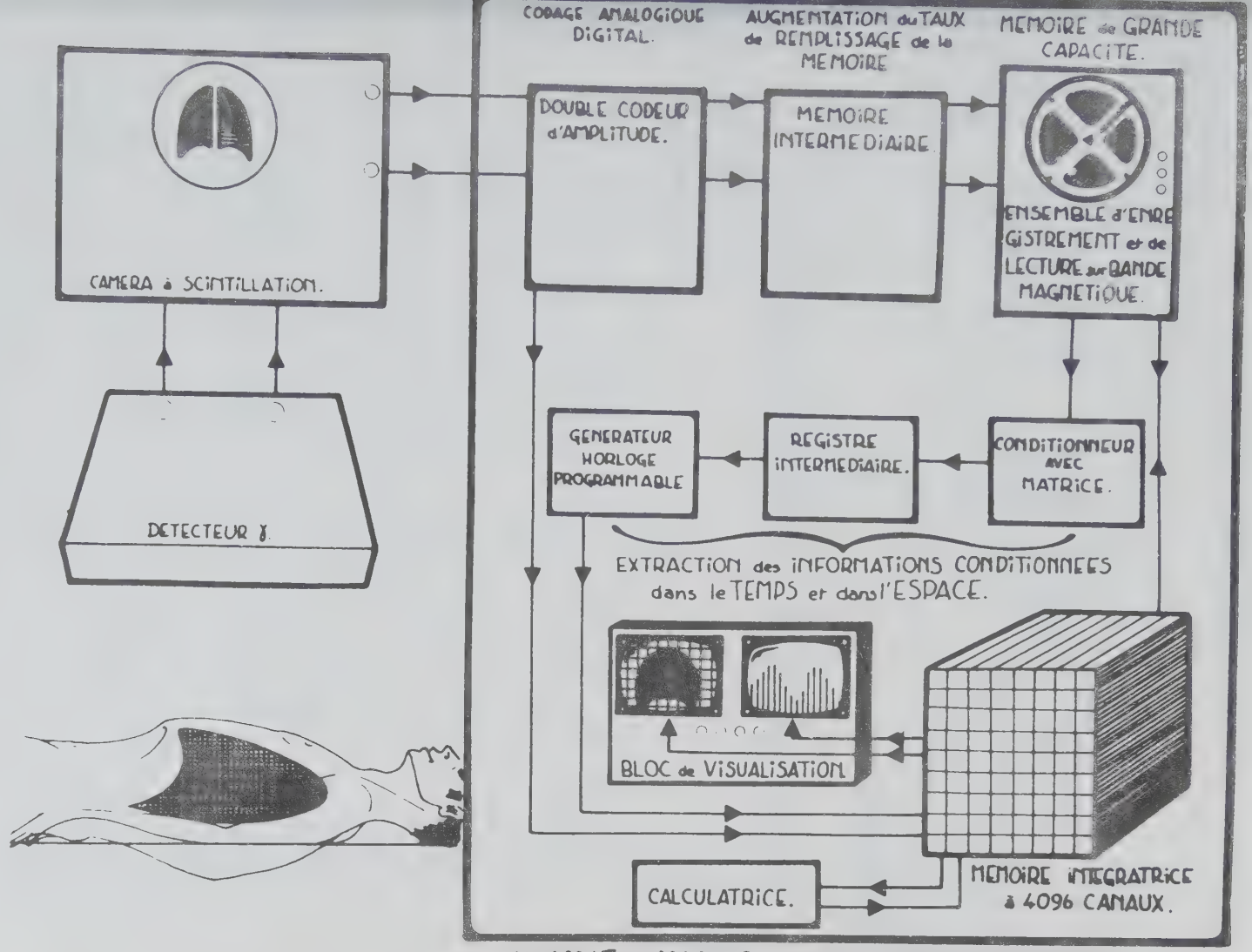
La majorité des β^+ sont rapidement thermalisés (quelques nanosecondes) et se combinent alors avec un électron orbital pour donner naissance à deux rayons de 511 kev émis à 180° . Une légère erreur sur cet angle d'amission peut provenir du mouvement thermique du β^+ annihilé, mais en fait, il est possible de la négliger .

CAMERA A SCINTILLATION β^+

Afin de détecter les 2 γ émis lors de l'annihilation du β^+, il faut utiliser un circuit de coïncidence .

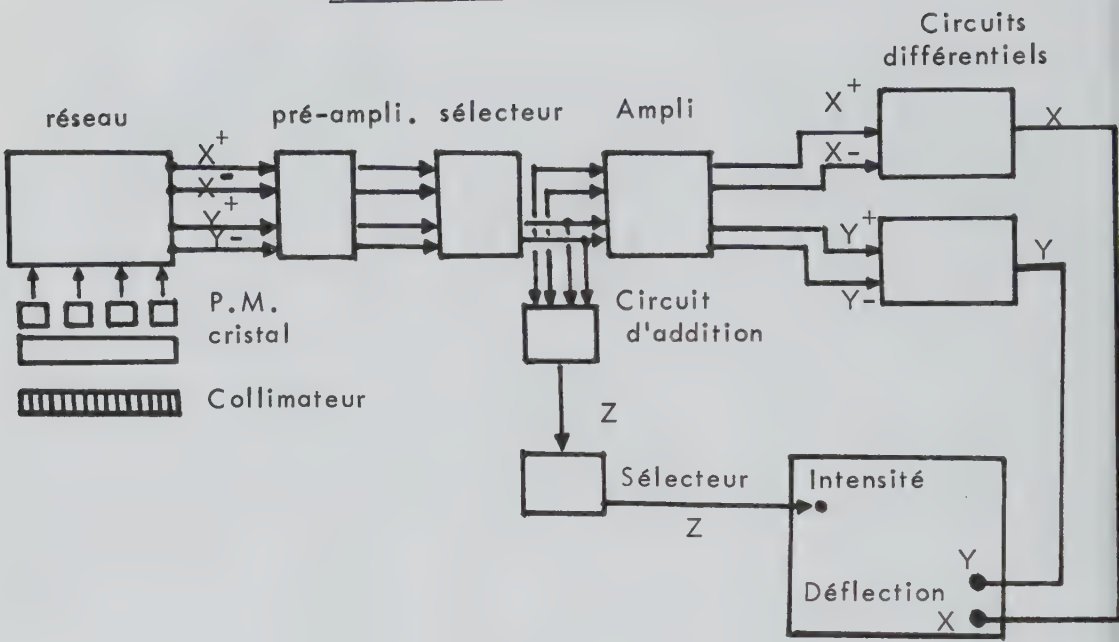
Ce système peut rendre inutile l'emploi de collimateur puisque seules sont enregistrées les impulsions qui arrivent simultanément sur les deux voies .

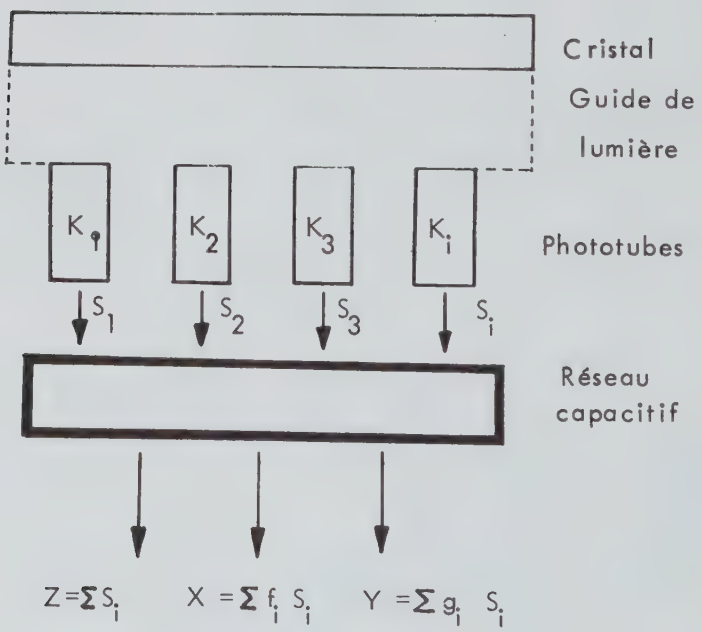
Le sujet est donc placé aussi près que possible du cristal détecteur . Un second système de détection est placé sous le patient . Le système de détection principal est identique à celui déjà mentionné pour la caméra γ .



CHAÎNE d'ANALYSE MULTI-PARAMETRIQUE.

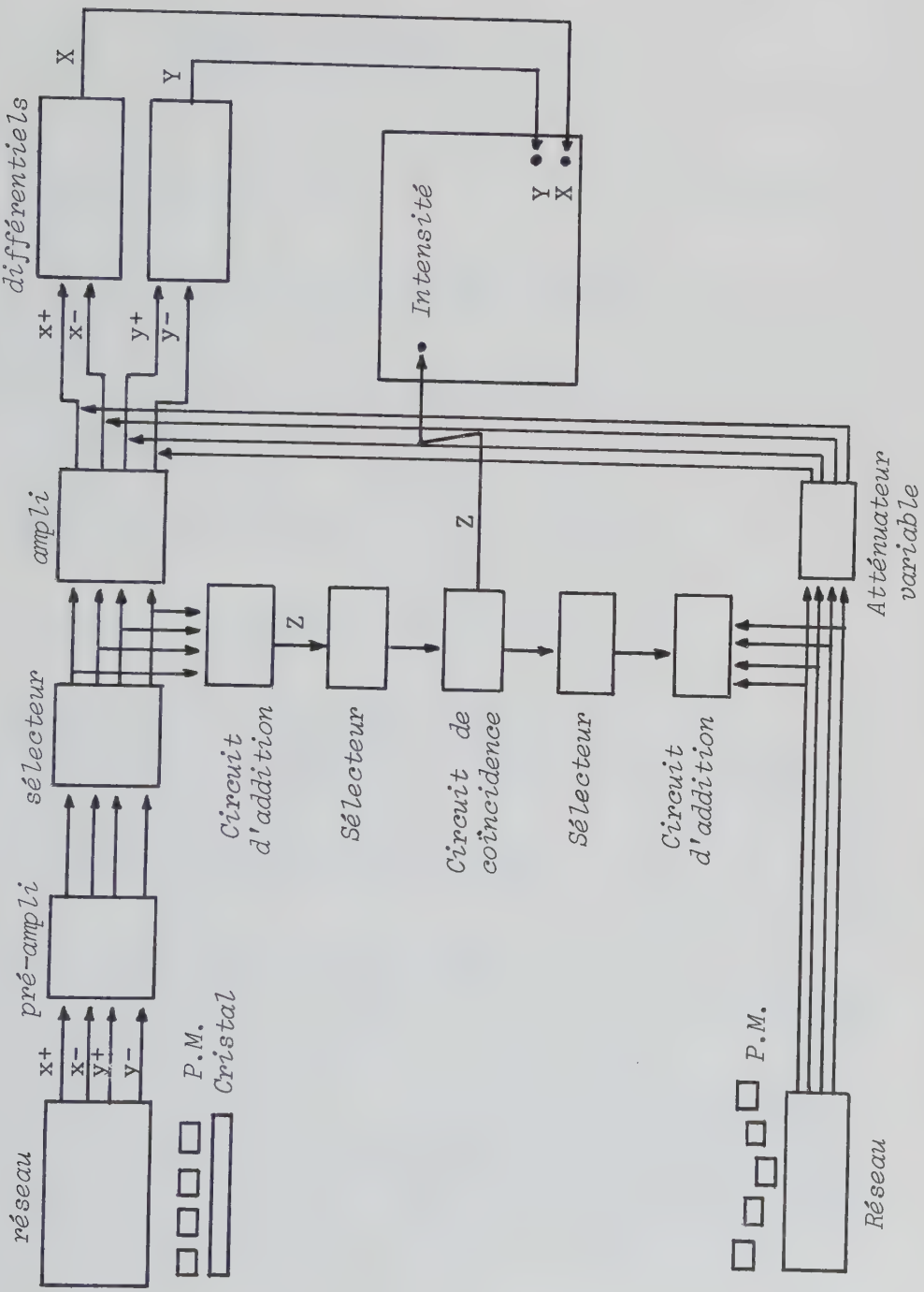
PRINCIPE DE LA CAMERA GAMMA





SCHEMA DE PRINCIPE DU
SYSTEME DETECTEUR d'IMAGE

PRINCIPE DE LA CAMERA A POSITIONS



Le système de détection en coïncidence ou détecteur focal est constitué par un cristal de 9X 1 1/2" vu par 17 P.M.

Dans ces conditions , il existe un plan dit de "meilleure localisation" γ et situé entre les deux détecteurs .

Lorsqu'un rayonnement γ est détecté par le compteur central du détecteur focal, la scintillation en coïncidence dans le détecteur principal apparaît sur l'oscilloscope sans changer de coordonnées spatiales . Cependant lorsqu'un évènement γ est détecté par un des autres compteurs, un signal de correction est envoyé du système de détection focal vers le circuit d'analyse afin de changer la position du flash sur l'oscilloscope . Les caractéristiques de ce signal de correction sont telles qu'un point situé sous le détecteur principal apparaît sous forme ponctuelle à l'oscilloscope, même s'il est vu à une place différente par les autres compteurs .

La correction étant seulement valable dans un plan, ce plan est celui de meilleure localisation .

Sa position peut être déplacée électroniquement au moyen d'un atténuateur variable . Cependant, des tumeurs situées à proximité immédiate de ce plan, peuvent être détectées .

La principale cause d'erreurs dans ce système de détection est constituée par le comptage des coïncidences fortuites .

En effet, bien que le temps d'ouverture du circuit de coïncidence soit très faible, certains qui accompagnent l'émission β^+ peuvent déclencher de fausses coïncidences .

Les divers taux de comptage peuvent être calculés mathématiquement .

Supposons un point source d'activité No placé entre les deux compteurs sur l'axe les joignant .

Il émet une fraction :

$$\begin{cases} n_i \text{ de } \beta^- \\ p_i \text{ de } \beta^+ \\ k_i \text{ de capture k} \end{cases}$$

Q_i représente le nombre de γ accompagnant chacun des processus .

N_γ est le taux de comptage γ sur une voie .

$N^R_{\gamma\gamma}$ taux de coïncidences fortuites nées au temps de résolution T.

$N^G_{\gamma\gamma}$ taux de coïncidences fortuites nées aux émissions γ simultanées.

$N^T_{\gamma\gamma}$ taux de coïncidences réelles.

$$N^T_{\gamma\gamma} = \varepsilon N_\gamma \frac{K_{\gamma\gamma}}{K_\gamma}$$

$$N^R_{\gamma\gamma} = \frac{2}{60} Z N^2_\gamma$$

$$N^G_{\gamma\gamma} = g\varepsilon N_\gamma \frac{K_{\gamma\gamma}^G}{K_\gamma}$$

Les paramètres K sont définis en fonction des paramètres Q_i N_i P_i K_i de l'émission nucléaire . Ainsi les taux de comptage dépendent de l'efficacité de comptageε du détecteur ainsi que du paramètre Q qui représente la fraction de surface vue par un détecteur . $N^R_{\gamma\gamma}$ varie comme N^2_o alors que $N^T_{\gamma\gamma}$ varie comme No . Donc, si l'on augmente l'activité de la source la résolution diminue .

Le faible temps de résolution du circuit de coïncidence ainsi que l'étroitesse des fenêtres du détecteur tendent à réduire le taux des coïncidences fortuites .

Il est possible de soustraire électroniquement ce taux de coïncidences fortuites du taux de coïncidences réelles afin d'améliorer les résultats . Il suffit de déterminer les unités de coïncidences de façon à ce qu'elles enregistrent simultanément et indépendamment les deux taux de coïncidence . Le taux de coïncidences fortuites est déterminé en introduisant un léger retard dans une des voies .

Les signaux de sortie peuvent passer à travers un circuit "cathode follower" connecté de façon à soustraire les signaux . Le signal de sortie est alors proportionnel au taux de comptage réel .

REFERENCES

1- ANGER , H. O. -
Rev. Sci. Instr., 29, 27, 1958

2- ANGER, VAN DYKE, GOTTS CHALK, YANO, SCHAER-
Nucleonics 1965, 23 , n°1, 57 .

3- JACKSON, BLOSSER -
J. Nuclear Medecine, 1969, 10, n°7, 501 .

4- GORDON, BROWNELL, SWETT -
Nucleonics 1953, 11, n°11, 40 .

5- ANGER, H. O., GOTTSCHALK A. -
J. Nucl. Med. 1963, 4 , n°4, 326 .

6- ANGER , H. O. - Nucleonics 21, n°10 (1963), 56 .

7- SWEET, MEALEY ARONOW, BROW NELL -
Clin. Neuro Surg. 1961, 7 , 159-197 .

8- OJEMANN, ARONOW, SWET -
Arch. Neurol. Chicago, 1964, 10, 218-228 .

9- BAKER, SCRIMGER -
Phys. Med. Biol. 1967, 12, n°1, 51-63 .

V
LES APPLICATIONS
BIO - MEDICALES

LE CUIVRE 64 ET L'HEMATOPORPHYRINE

L'élément stable est le $^{63}_{29}Cu$ (69,09 %) et le $^{65}_{29}Cu$ (30,91 %)

A - PHYSIQUE

Isotope	1/2 vie	Type de décroissance	méthode de production
Cu^{64}	12.8 h.	EC (42 %), $^-$(39 %) $^+$ (19 %)	Cu^{63} (n, γ) Ni^{64} (p, n) Cu^{65} (γ n) Zn^{64} (n, p) Cu^{63} (d, p)

L'isotope le plus intéressant du Cu, est le Cu^{64} (période : 12,8 hrs), qui se désintègre par émission β^-, β^+ et capture électronique. Les particules β ont une énergie de 0,57 Mev et de 0,65 Mev, 0,5 % de la capture électronique amène l'atome de Cu à un état excité 2+ du Ni^{64} qui se désexcite vers le niveau fondamental avec une raie γ

de 1, 34 Mev . L'émission β^- amène au Zn^{64} . Pour le comptage on utilisera un compteur à scintillation solide à cristal de Na I qui, bien que pouvant compter la raie de 1, 34 Mev, sera utilisé pour capter les raies γ d'annihilation des positons .

B - LES SEPARATIONS

1°- Procédé de HEINKE (U. S. Atomic Energy Commission, Report UCRL 432, 1949) .

La cible, pour former le ^{64}Cu, est faite de Ni enrichi en Ni 64, car la formation de ^{61}Cu parasite à partir de l'isotope Ni 61 avec une période de 3, 3 heures en fait un élément gênant . En effet regardons la composition d'une cible en Nickel normal .

Ni 58	67, 88 %
Ni 60	26, 23 %
Ni 61	1, 19 %
Ni 62	3, 66 %
Ni 64	1, 08 %

Le Ni 62, par une réaction (p, n) donne du Cu 62 qui ne gêne pas, étant donné sa très courte durée de vie (de 9, 8 mn) ; de même pour le Cu 58 de 3, 3 s et le Cu 60 de 24 mn, formés respectivement à partir du Ni 58 et du Ni 60 .

Donc, pour obtenir du Cu 64, il faudra utiliser une cible de Ni sans isotope Ni 61 .

En effet, les sections efficaces sont de même ordre pour une énergie protonique donnée .

Cette séparation a l'avantage d'être très rapide, elle utilise une méthode par précipitation .

- Dissoudre la plaque de Nickel (5 mg) dans 0,5 ml de HNO_3 6N puis évaporer à sec .
- Ajouter 3 ou 4 gouttes d'HCl et de nouveau, évaporer à sec (deux fois) .
- On ajoute à chaud : 2 mg de Cu, 2 mg de Co, 0,5 ml de NH_3 HSO_3 concentré et 10% de NH_4 SO_3N, il se forme un précipité .
- Après filtration sur papier Whatmann n°42, on lave le précipité par O, 1N NH_4 SCN et O, 1N NH_3 HSO_3 , plusieurs fois . Le précipité peut être redissous dans l'acétone .

2°- Séparation de HAYMOND, MAXWELL, GARRISON, HAMILTON (US Atomic Energy Commission Report UCRL 639, 1950) .

Cette méthode utilisant un entraîneur au Ga et une extraction par solvant donne de bons résultats .

La réaction ^{66}Zn (d, α) ^{64}Cu admet comme seule contamination du Cu 62 (9,8 mn) par réaction ^{64}Zn (d, α) Cu^{62} et du Cu^{68} (32s) par réaction ^{70}Zn (d, α) ^{68}Cu . Les réactions parasites (d, p) (d, n) (d, p, n) donnent respectivement du Zn 67 stable, du Ga (période 78 hrs) qui sera éliminé au cours de la séparation et du Zn 66 stable .

- Dissoudre 1 mg de cible de Zinc par HCl 12 N, diluer le tout avec du HCl 5,5 N.
- Ajouter 10 mg de Ga Cl_3 entraîneur et faire une extraction du Ga par l'éther .
- Evaporer presque à sec, diluer à 50 ml, ajuster le pH à 10-12 pour Na OH. Faire l'extraction avec trois fois le même volume de CCl_4 contenant 0,001% de dithizone .
- Rassembler les extractats de CCl_4, laver 2 fois avec HCl 0,1N et évaporer de nouveau à siccité .
- Chauffer à 500°C pendant 30 minutes pour détruire le dithizonate de cuivre .

3°- Procédé de HEINKE sur cible de cuivre (US Atomic Energy Commission Report UCRL 432 1949) .

Cette méthode utilise une cible de Cu 63, les réactions à utiliser sont 63 Cu (d, p) ^{64}Cu et ^{63}Cu ($He^3$2p). Il est nécessaire d'utiliser une cible enrichie en Cu 63 car si l'isotope Cu 66 formé à partir du Cu^{65} n'est pas gênant (période 5, 1 mn), des réactions parasites couplées donnent des éléments gênants ^{65}Cu (He^3, 2n) ^{66}Ga et surtout ^{65}Cu (d, n) ^{67}Cu . Les réactions parasites sur le Cu63 sont :

^{63}Cu (d, 2n) ^{63}Zn (38 mn)

^{63}Cu (d, 3n) ^{62}Zn (9, 3h)

^{63}Cu (d, pn) ^{64}Ni stable .

Avec une cible enrichie Cu 63, il faut éliminer seulement le Zn, mais avec une cible non enrichie, il faudra éliminer le Ga et la séparation du Cu^{67} se fera par spectrométrie car le Cu_{67} (58, 5 heures) est β^- avec des raies γ de 0, 18 et 0, 09 Mev n'interférant donc pas avec les 511 kev du Cu 64 .

En Hélium 3, les réactions sont les mêmes .

Cette technique utilise une méthode par précipitation, son temps de réalisation est d'environ 40 minutes .

- Dissoudre le Cu avec un peu d'HCl mélangé à H_2O_2 pour faciliter l'opération . On se met ensuite en solution HCl 1 N .
- On réduit Cu++ en Cu+ par Na_2 SO_3, après avoir refroidi, on ajoute Na CNS jusqu'à ce que la précipitation soit complète .
- On centrifuge et on lave le précipité à l'eau froide .
- On redissout le précipité dans HNO_3 ou HCl concentré.
- On peut réeffectuer la précipitation avec Na_2SO_3 et Na CNS afin d'obtenir un meilleur degré de pureté .

4°- Technique personnelle.

Nous utilisons une cible de Cu composé des isotopes 63 et 65 dont les pourcentages sont 69% et 31%.

- La réaction de production est Cu^{63} (d, p) Cu^{64}
- La réaction est exoénergétique Q = 5, 691 Mev
- L'intensité du faisceau est égale à 15 - 20 µA, son énergie à 5 Mev
- La seule réaction parasite produite est Cu^{63}(d, t) Cu^{62}
- La période du Cu^{62} est 9, 8 minutes, au bout d'une heure, le Cu^{62} a pratiquement disparu .
- La cible après une irradiation de 4 heures présente une activité de 10 mCi .

C - APPLICATIONS MEDICALES

Le pool total du corps humain est de 100 mg; il se trouve renouvelable très rapidement . Le ^{64}Cu est donné en même temps que du ^{95}Zr qui est le témoin du transit des radioéléments dans les selles .

On calcule la courbe d'apparition dans le sang, et le pourcentage absorbé . Après une semaine, on sature le plasma du sujet avec du ^{64}Cu et on regarde la proportion excrétée . L'absorption a un pic à une heure, mais continue dans les heures qui suivent, elle est au total en moyenne de 59, 8 %, la fraction excrétée est de 11, 5%. Chez les malades atteints de maladie de Wilson, la proportion absorbée augmente, mais l'excrétion est normale (1-14) .

D - L'HEMATOPORPHYRINE Cu^{64} et sa comparaison avec son homologue Co^{58} .

Synthèse de l'hématoporphyrine Co^{58}

Le chlorhydrate d'hématoporphyrine est solubilisé dans l'eau distillée (100 mg/cm^3) et la solution filtrée .

Le chlorure de cobalt 58 (500 µCi) est solubilisé dans de l'eau distillée et placé au contact de chlorure de cobalt froid (200 à 300 mg) qui servira d'entraîneur .

L'addition de quelques gouttes de soude concentrée donne un précipité de Co $(OH)_2$ contenant du Co $(OH)_2$ radioactif . Après centrifugation, le surnageant écarté , le précipité est dissous dans l'acide acétique concentré . L'hématoporphyrine est ensuite mise au contact de l'acétate de cobalt 58 précédemment obtenu . La relation de chélation est effectuée dans l'acétone à ébullition (T_e :56°C) pendant trois heures .

Le chélate obtenu chauffé à siccité est redissous dans du NaCl 9‰ puis injecté à l'animal .

Résultats

L'animal d'expérience a été le lapin. Les études ont été menées simultanément avec l'acétate de Cobalt 58 et l'hématoporphyrine cobalt 58 .

Dans le sang, la disparition de l'acétate de cobalt est bi-exponentielle avec des T 1/2 de 5' et 190' .

L'hématoporphyrine Co^{58} a une décroissance mono-exponentielle dont le T 1/2 est de 85'minutes .

Comptages d'organes au 3ème jour .

	rein 1 g / sang 1 ml	moelle fémorale 1g / sang 1 ml	foie 1 g / sang 1 ml	cerveau 1g / sang 1 ml	foie / rein
acétate de Co^{58}	2,3	0,23	1,16	0,05	0,5
hématoporphyrine Co^{58}	1,4	0,25	1,07	0,03	0,76

Epuration urinaire en millilitres de sang/24 heures .

	Acétate de Co^{58}	Hématoporphyrine Co^{58}
2e jour	170	350
3e jour	110	245

Commentaires

Le tropisme hépatique de l'hématoporphyrine est très marqué . L'acétate de cobalt semble se fixer plus intensément sur le parenchyme rénal mais son élimination est plus faible dans les urines . L'activité médullaire est faible pour les deux produits environ 4 à 5 fois moindre que dans le foie .

Synthèse de l'hématoporphyrine Cu^{64}

- La feuille de Cuivre 63 constituant la cible est dissoute dans un mélange HCl- HNO3 .
- La solution obtenue est filtrée et précipitée par de la soude concentrée .
- Après avoir lavé le précipité avec de l'eau distillée, il est redissous par de l'acide acétique .
- L'acétate de cuivre 64 ainsi formé est mis au contact du chlorhydrate d'hématoporphyrine dans de l'acétone.
- Le mélange est laissé pendant trois heures à ébullition (T°é = 56°C) .
- Le chélate obtenu chauffé à siccité est redissous dans du Na Cl 9‰ et injecté à l'animal .

Résultats

L'animal d'expérience a été le lapin. Dans le sang la disparition de l'hématoporphyrine est mono-exponentielle . T 1/2 = 90'

Comptage d'organes

Le sacrifice des animaux a été effectué une heure et 3 jours après l'injection .

	moelle fémorale 1g / sang 1 ml	cerveau 1 g / sang 1 ml	foie 1 g / sang 1 ml	rein 1g / sang 1ml	foie / rein
hématoporphyrine Cu^{64}(1h)	0, 55	0, 12	11, 2	5, 4	2,06
hématoporphyrine Cu^{64} (3 j.)	0, 17	0, 01	1,10	1,35	0, 82

DISCUSSION ET CONCLUSION

La captation immédiate de l'hématoporphyrine au niveau du foie est très importante .

Après trois jours, le tropisme du cortex rénal est prépondérant . L'intervention faible au niveau de la moelle semblerait indiquer que le rôle anti-anémique de cette molécule ne serait pas direct . Compte-tenu de son action sur le rein, il semble que la différenciation érythroblastique interviendrait par l'intermédiaire de l'érythropoïétine .

La fixation de l'hématoporphyrine sur les ganglions n'a pas été étudiée car le but de l'expérience était d'éclaircir le rôle de l'hématoporphyrine dans sa lutte contre l'anémie .

REFERENCES

1- ELVEHJEM C.A. - The Biological significance of copper and its relation to iron metabolism. Physiol. Rev. 15, 471 (1935) .

2- CARTWRIGHT G. E., and WINTROBE M. M. - Copper metabolisme in normal subjects . Am. J. Clin. Nutr. 14, 224, (1964) .

3- STRAIN W. H. - AAAS Symposium on geochemical evolution . Table 1, Denver , 1961 .

4- CHOU , TUNG-PI and ADOLPH W. H. - Copper metabolism in man. Biochem. J. 29- 476 (1935) .

5- GUBLER C. J. , Copper metabolism in man ; report to Council on Foods an Nutrition . J. Am. Med. Assoc. 161 : 530 (1956) .

6- O'REILLY S. - Problems in Wilsons disease . Neurology, 17 - 137 (1967) .

7- Mac DOUGALL L. D. - Estimation of fat absorption from randon stool specimens : measurement by zirconium 95 and iodine-131 . Am. J. Diseases Children, 108-139 (1964) .

8- BEARN A. G. , and KUNKEL H. G. - Metabolic studies in Wilson's disease using cu-64 . J. Lab. Clin. Med. 45 - 832 (1955) .

9- BUSH J. A. , MAHONEY J. P. , MARKOWITZ H. , GUBLER, C. J. , CARTWRIGHT G. E. and WINTROBE M. M. - Studies on copper metabolism, XVI . Radioactive copper studies in normal subjects and in patients with hepatolenticular degeneration . J. Clin. Invest. 34, 1, 766 (1955) .

10- BICKEL H. , NEALE F. C. , and HALL G. A. - Clinical and biochemical study of hepato-lenticular degeneration (Wilson's disease) . Quart. J. Med. 26; 527 (1957) .

11- SUNDERMAN, F. W., Jr. WHITE J. C. and SUNDERMAN F. W. - Metabolic balance studies in hepatolenticular degeneration located with diethyldithiocarbamate .
Am . J. Med. 34, 875 (1963) .

12- GOLDSTEIN N. P., RANDALL R. V. GROSS J. B. and Mc GUCKIN W. F. - Copper balance studies in Wilson's disease : observations on the effect of penicillamine, carbacrylamine resins, and potassium sulfude .
Arch. Neurol. 12, 456 (1965) .

13- O'REILLY S., and BANK W. - Treatment of Wilson's disease - a new oral chelating agent . Nature, 212, 1, 597 (1966) .

14- WEBER P. M., O'REILLY S., POLLILOVE M. , SHIPLEY L. - Gastrointestinal absorption of copper. Journal of Nuclear Medecine . Vol. 10, n°9, 591-596 (1969) .

15- R. A. FAWWAZ , H. S. WINCHELL , F. FRYE , W. HENPHILL and J. H. LAWRENCE - Localization of Co^{58} and hématoporphyrin . Complexes in canine lymph. nodes .
Journal of nuclear medecine . Sept. 1969, V 10 N . 9p. 581-585 .

L'AZOTE 13
ET L'ETUDE DES COMPARTIMENTS AERIENS PULMONAIRES

A - MODES DE FORMATION

1°- Méthode de BUCKINGAM et FORSE (fig. 1)

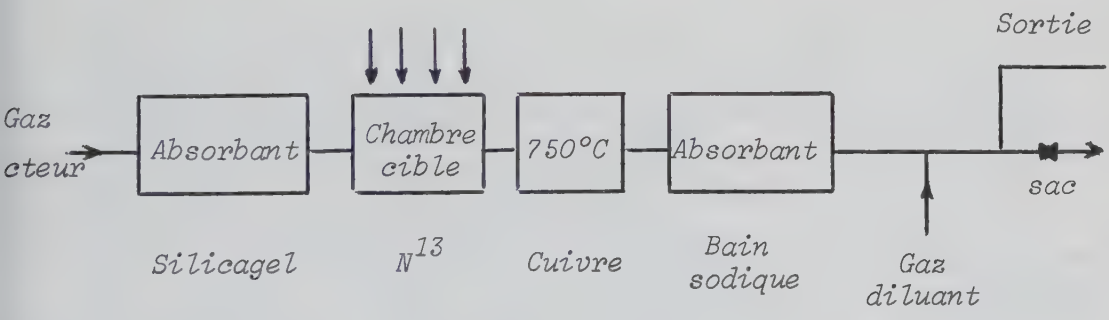


Fig. 1

L'azote 13 est produit par une réaction (d, n) sur le carbone 12 . Le gaz vecteur est de l'argon qui passe sur un treillis en acier inoxydable contenant du charbon activé . La fenêtre d'entrée du faisceau de deutons de 15 Mev, dans la chambre cible (fig. 2) est constituée par une feuille d'aluminium de 0, 06 mm d'épaisseur de 2, 2 cm de large et 15 cm de long .

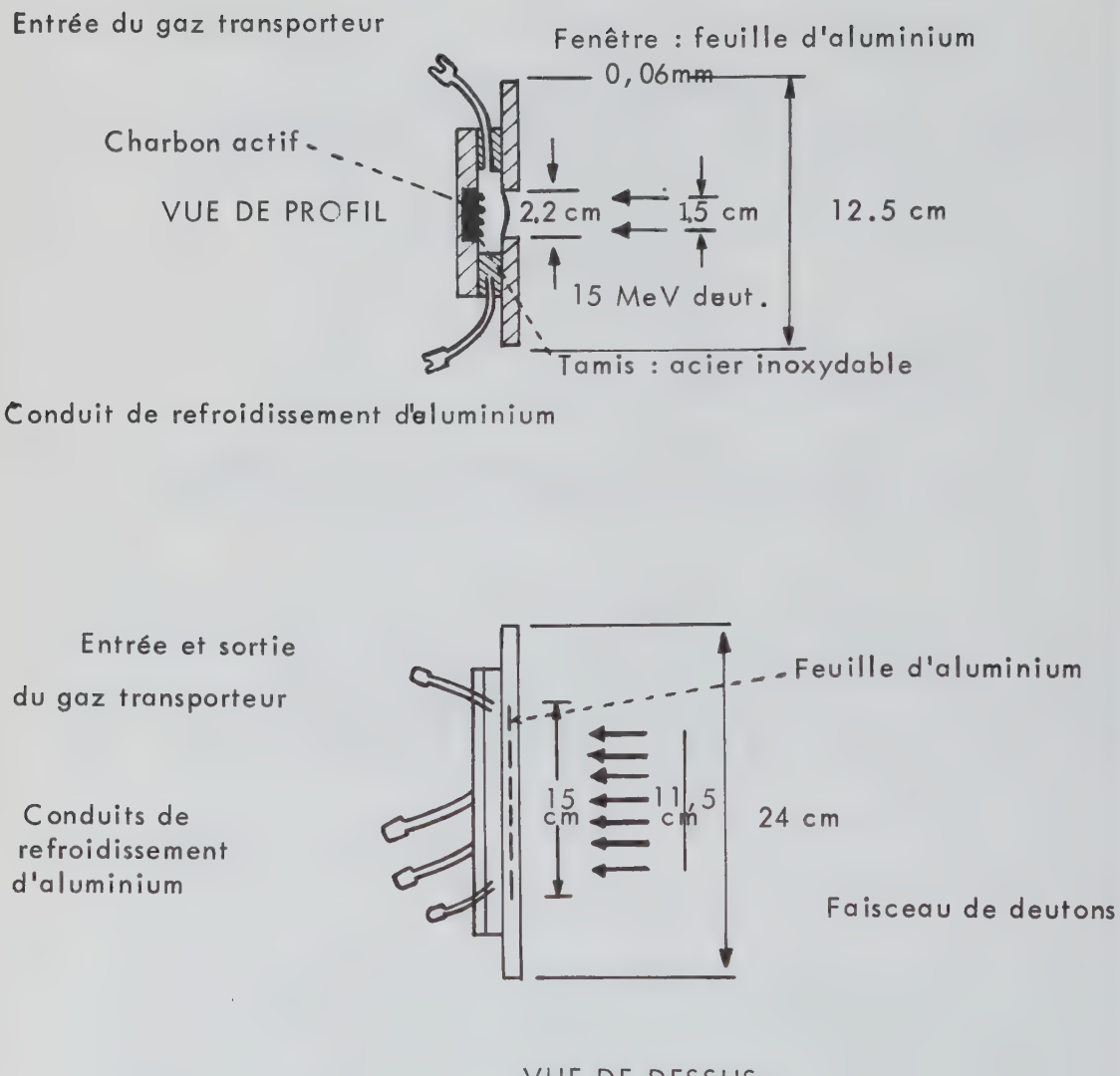


Fig. 2 CHAMBRE CIBLE pour N^{13}

Au niveau de la chambre sont connectés des tuyaux de refroidissement à eau froide et des tuyaux de connexion de l'arrivée du gaz et de sa sortie . Le charbon actif, pulvérulent, doit être en petits grains . A la sortie de la chambre d'irradiation, le gaz passe sur du Cu porté à 750°C qui réduit les dérivés oxygénés de l'azote . Un absorbant alcalin permet d'éliminer toute trace de gaz carbonique .

Le transport du gaz aux différents appareils se fait (quel que soit le gaz en présence) par des tubes de polyvinyl de 4 mm de diamètre sauf au niveau de la chambre d'irradiation où sont placés des tubes en nylon de 1,5 mm de diamètre . La pression du gaz fluant est réglée par des manomètres . Le gaz est dirigé dans des chambres d'attente ou utilisé immédiatement grâce à un système de valves dont le système d'ouverture est réglé électriquement par solenoïde . Une lampe témoin permet de savoir l'état du système .

Les fours utilisés sont chauffés par thermocouple platine, platine + 13% de rhodium . La température maximum de travail atteint 1150°C , un système de refroidissement à eau froide permet de régler la température plus exactement . Ces fours possèdent aussi une pompe qui permet de faire la circulation d'eau . La vapeur d'eau provenant d'un charbon humide est captée et éliminée du gaz sortant du four . Une autre pompe est prévue pour évacuer le gaz accumulé dans la chambre de stockage, après avoir attendu suffisamment longtemps pour qu'il ne soit plus radioactif . Sur le chemin de l'utilisation est incluse une chambre d'ionisation qui permet de donner à tout instant la radioactivité présente .

2°- Méthode de JOHN et WEST .

Les auteurs américains utilisent pratiquement le même processus . Bien que le seuil de la réaction ^{12}C (d, n) ^{13}N , soit de 0,33 Mev, ils utilisent un faisceau ralenti externe de 14 Mev en deutons . Le treillis supportant le charbon actif est en graphite, l'argon d'abord utilisé comme gaz vecteur fut abandonné par les auteurs à cause de la contamination par l'argon 41 .

Ils préfèrent l'hydrogène qui donne un spectre de contamination moins important .

Celui-ci emporte l'azote 13 volatile vers un four contenant du Cu à chaud afin de réduire les oxydes de l'azote .

3°- Préparation d'une solution saline (CLARK) (1, 2) .

La solution préparée qui fait 1 à 1, 5 Ci/e est obtenue à partir d'un circuit spécial . Le charbon actif est dégazé sous vide avant l'emploi et le gaz porteur est de l'hydrogène de très grande pureté . L'élimination de l'hydrogène se fait avec de l'oxyde de cuivre à chaud qui le transforme en vapeur d'eau . Le gaz barbote dans la solution saline, le rendement est très médiocre, car avec un gaz de 5 Ci/L en ^{13}N on obtient une solution à 150 µC/ml.

4°- Méthode personnelle

a) La réaction nucléaire

$$^{12}_{6}C \ (d, n) \ ^{13}_{7}N$$

avec une barrière coulombienne Q = 0, 286 Mev et une section efficace = 110 millibarns
L'énergie des deutons = 5 Mev

Dans ces conditions, l'intensité du faisceau interne est de 15µ A/h pour des deutons d'énergie moyenne de 5 Mev.

b) La cible

Elle est constituée de charbon végétal (des essais préliminaires avec des cibles de graphite nous ayant montré que le rendement de la réaction était plus faible) .

c) L'extraction

L'azote 13 formé est extrait après irradiation et non en cours de réaction comme l'ont fait certains auteurs , puisque nous avons opéré en faisceau interne .

Après irradiation, l'échantillon de charbon est brûlé en atmosphère d'oxygène .

Le mélange gazeux final contient en moyenne

- 0,471 de CO_2
- 7,5 l de O_2

et 12 mCi de N^{13} (dans un volume théorique de 10^{-9}ml) .

Compte-tenu du mode de combustion, les formations de NO, NO_2 et CO sont exclues .

B - APPLICATIONS MEDICALES DE L'AZOTE 13 (3)

1°- La solution saline d'azote 13 sert à mesurer le flux sanguin . Un à deux millicuries de cette solution sont injectés dans la veine cave supérieure au travers d'un cathéter en polythène dont le point de départ est une veine du bras . Après avoir été dans les poumons d'où une grosse partie s'élimine en raison de la faible solubilité sanguine, on peut voir,si le patient retient sa respiration quelques secondes, la distribution du flux sanguin . Toute radioactivité trouvée en un endroit précis du poumon aura pour origine une arrivée sanguine en ce lieu .

2°- Après la perfusion, le malade peut être exploré du point de vue ventilation avec le même isotope ,l'azote 13, car deux facteurs plaident en ce sens : la demi-vie très courte et l'exalhaison rapide du gaz par les poumons . La perfusion et la ventilation seront faits sous masque avec un ballon de récupération pour le gaz radioactif s'échappant des poumons . L'étude de la ventilation se fait, soit après une seule inspiration forcée, soit après une série de mouvements respiratoires . La deuxième méthode sert surtout à étudier le flux et le reflux du gaz dans une zone bien déterminée .

3°- Etude personnelle

Méthode d'examen

- Le sujet est assis devant le détecteur de la caméra muni d'un collimateur divergent, en position verticale, le cristal étant pratiquement au contact du thorax .
  Dans ces conditions, la tête du sujet se trouve nettement au-dessus .
- Le ballon contenant le mélange gazeux radioactif est placé nettement en dehors du champ .
  Il est relié à la bouche du patient par un embout buccal à valves, et le gaz expiré est recueilli dans un second ballon, également isolé de la tête de détection .
- Le phénomène est enregistré au moyen d'une chaîne d'analyse (statique et dynamique) couplée à la caméra .
- On demande au patient d'effectuer une seule inspiration du gaz radioactif, puis de rester en apnée pendant une trentaine de secondes .

  Le phénomène dynamique enregistré sur bande magnétique permet de reconstituer le scintigramme pulmonaire. Après avoir photographié l'image scintigraphique , au moyen de la matrice de conditionnement qui constitue le document statique, celle-ci est découpée en deux plages correspondant chacune à un poumon .
- La base du temps est ensuite fixée à l'aide du générateur d'horloge pour la lecture de la bande magnétique. Dans ces conditions, la ventilation au niveau des deux poumons est représentée par deux courbes, dont l'amplitude maximum est proportionnelle à la quantité de gaz marqué inhalé .

RESULTATS

L'étude ventilatoire a été effectuée chez une dizaine de sujets ne présentant aucune lésion broncho-pulmonaire apparente (l'examen n'exige aucune préparation préalable).

- La scintigraphie pulmonaire est obtenue dans les dix premières secondes suivant l'inspiration forcée . Si ce laps de temps est dépassé, il y a alors diffusion de l'Azote 13 dans le sang et superposition des images broncho-alvéolaires et cardio-vasculaires .

- Les courbes obtenues à partir des scintigrammes sont bi-exponentielles (fig. 1) .
  En coordonnées semi-logarithmiques, on a donc deux droites de pentes différentes (fig. 2) . La première très rapide de 10 à 15 secondes, la seconde plus lente s'étendant jusqu'à la fin de l'apnée (elle est variable selon les individus) .

- L'examen des courbes montre que l'amplitude maximale du pic correspondant au poumon gauche est inférieure de 20 à 25% à celle du pic homologue du poumon droit. D'autre part, l'étude dynamique régionale d'un même poumon met en évidence des différences d'activité entre base et sommet de l'ordre de 15 à 20% en faveur de la base .
  Le passage de l'Azote dans le sang est très rapide, puisqu'au bout de quelques secondes, l'image cardiaque apparaît .
  On peut ainsi obtenir le radiocardiogramme à partir de l'image scintigraphique cardiaque .

- Par ailleurs, nous avons mesuré la vitesse de diffusion en différents points de l'organisme et notamment au niveau du cerveau (zone occipitale) et des reins (fig. 3) .

- En ce qui concerne le cerveau, nous avons obtenu une courbe présentant deux pics . Le premier pic est le pic artériel, le second d'amplitude inférieure est le pic veineux, la différence d'amplitude correspondant à la diffusion de l'Azote 13 au niveau du parenchyme cérébral (fig. 4) .

- Au niveau du rein, nous avons constaté l'apparition d'un pic radioactif, entre la 3ème et la 4ème seconde, de pente ascendante, pratiquement verticale, suivie d'une décroissance mono-exponentielle (7 à 8 secondes) .

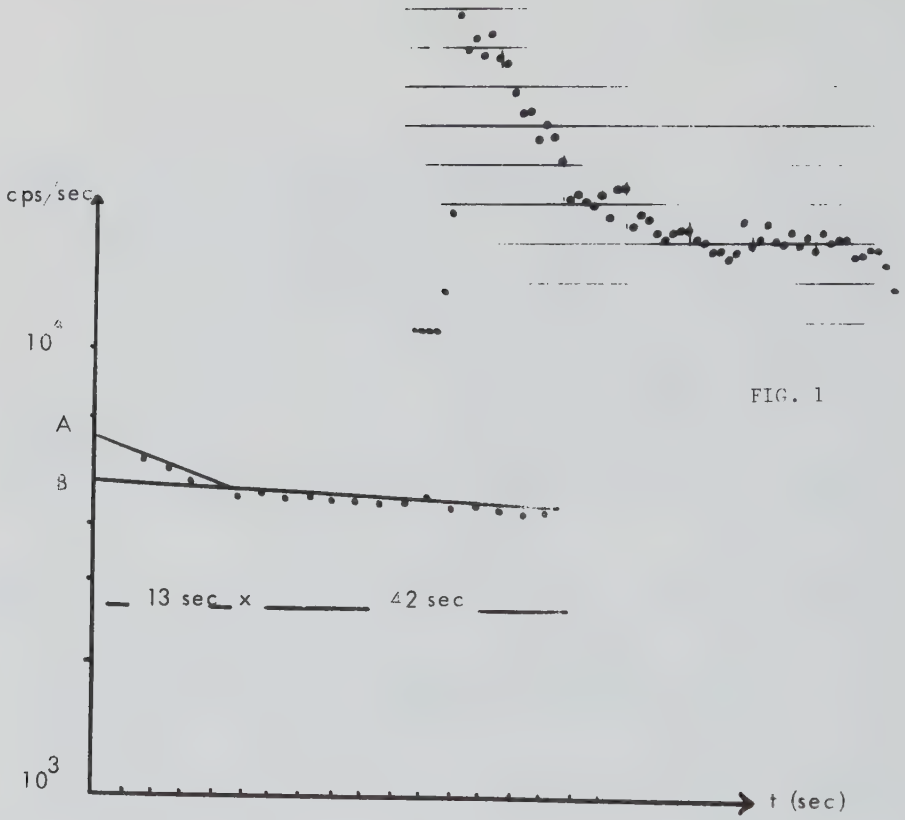


FIG. 1

FIG. 2

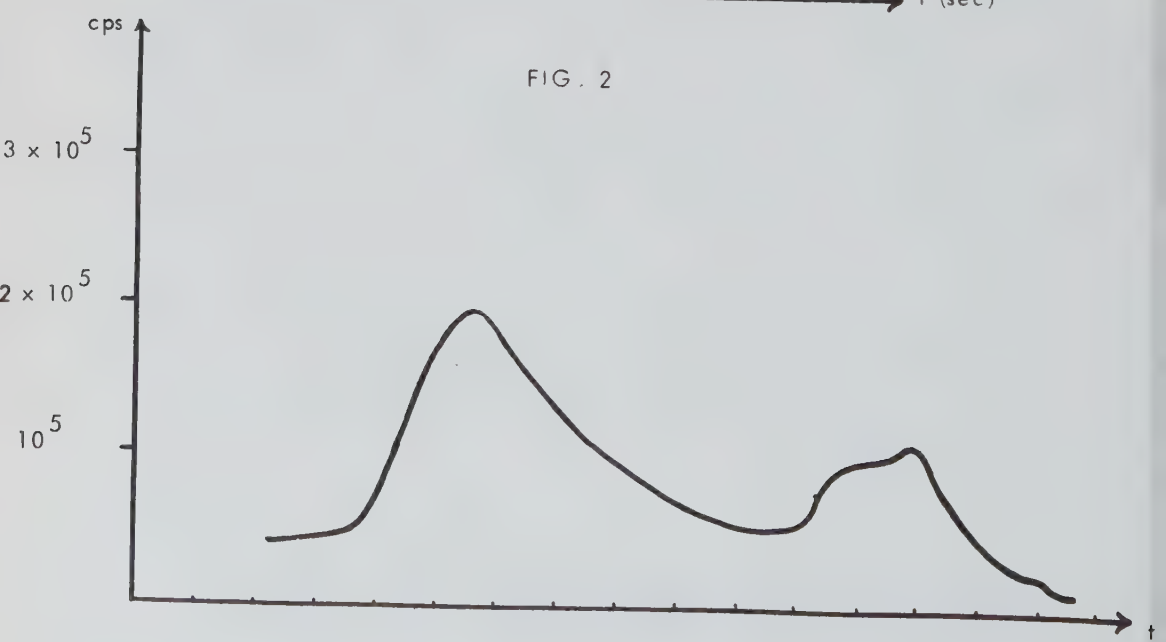


FIG. 3 :
PASSAGE DE N13 DANS LE CERVEAU

FIG. 4 : PASSAGE DE N^{13} AU NIVEAU DU PEDICULE RENAL

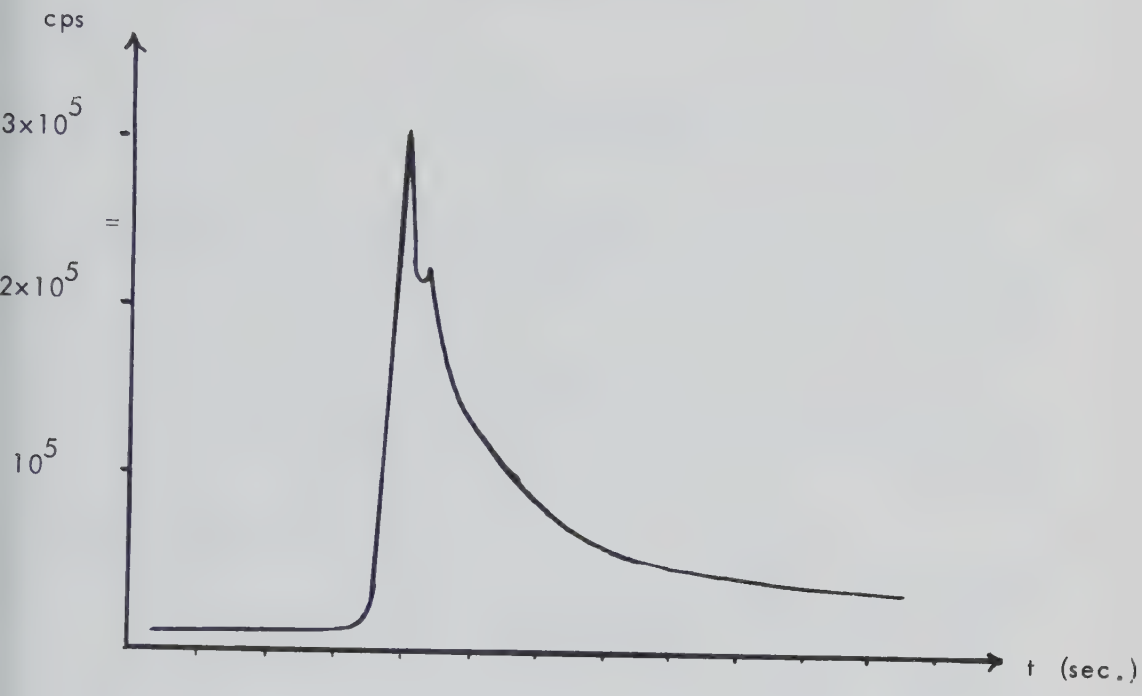
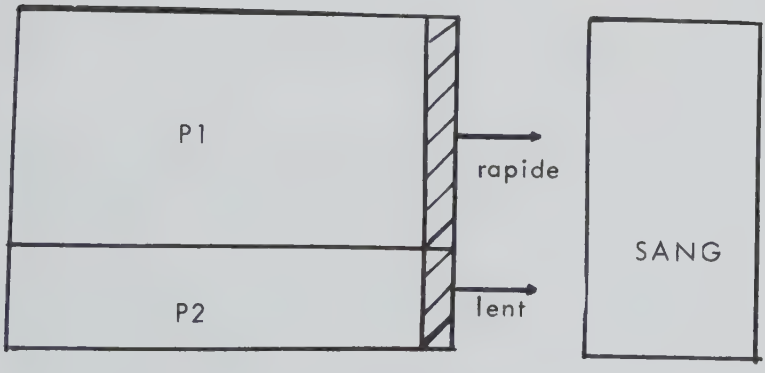


FIG. 5 : ESPACE PULMONAIRE



BARRIERE
ALVEOLO-CAPILLAIRE

DISCUSSION

L'analyse de la courbe présentée fig. 2 suggère l'existence de deux compartiments pulmonaires .

Le premier P1 à "turn over" rapide, correspondant à l'espace de "diffusion immédiate" de l'Azote13 vers le sang, le deuxième P2 à "turn over" beaucoup plus lent, correspondant à la dilution de l'Azote 13 dans l'espace pulmonaire total (fig. 5) .

L'extrapolation des deux droites à l'origine - points A et B - permet de calculer le rapport du volume résiduel au volume respiratoire total . Chez les sujets normaux, ce rapport varie entre 1/5 et 1/7 .

Malgré sa simplicité, les indications physiologiques et fonctionnelles qu'elle peut fournir, cette technique restera certainement expérimentale .

En effet, il est nécessaire d'effectuer l'examen dans le délai le plus court possible après la production de l'isotope (période de 9, 96 mn) ce qui implique , pour opérer dans de bonnes conditions que le cyclotron soit installé dans l'hôpital lui-même . Cette situation ne se rencontre pas encore en France à l'heure actuelle .

CONCLUSION

Nous avons effectué avec un gaz radioactif, l'Azote 13, préparé au cyclotron, l'étude des espaces aériens pulmonaires et défini deux compartiments de diffusion du gaz vers le sang .

Nous pensons que l'application médicale la plus intéressante de l'Azote 13 est l'étude du débit cérébral .

L'Azote 13 est parmi les isotopes de l'Azote le seul utilisable en médecine, mais sa période physique extrêmement courte est un obstacle à son exploitation en routine hospitalière .

REFERENCES

1- CLARK J. C. - The preparation of high specific activit aqueous solutions of (molecular) $^{13}N_2$
M. R. C. Cyclotron unit, Technical Memorendum n°94, London (1966) .

2- CLARK J. C. - MATTHEWS C. M. E., SYLVESTER D. J. and VONBERG D. D. - Using cyclotron produced isotopes at Hammersmith Hospital Nucleonics 25 (b) 54, June 1967 .

3- WEST J. B. - Pulmonary Function studies with O^{15}, C^{11}, and N^{13} .
In Dynamic Clinical studies with radioisotopes . U. S. Atomic Energy Commission Oak Ridge (1964) .

LE TECHNETIUM 99 M
ET SES APPLICATIONS

A - INTRODUCTION

C'est en 1937 que Emilio SEGRE et PERRIER annoncèrent qu'ils avaient obtenu l'élément 43 en bombardant le molybdène ^{42}Mo par l'hydrogène ^{1}H . Ils donnèrent le nom de Technétium à ce nouvel élément, soulignant ainsi sa provenance puisque "teknikos" signifie "artificiel" .

Les premiers générateurs de ^{99m}Tc furent mis au point dès 1958 par le Brookhaven National Laboratory (1) .

P. V. HARPER fit les premières publications sur l'utilisation médicale (2) .

En 1963, SORENSEN et ARCHAMBAULT (3, 4) , utilisèrent indirectement pour la première fois en clinique le ^{99m}Tc : ils injectèrent du ^{99}Mo en vue de visualiser le foie qui fixait bien l'élément .

HARPER et coll. (5) utilisèrent le pertechnétate pour visualiser la glande thyroïde, puis, par la suite HARPER et RICHARDS pour localiser les tumeurs cérébrales (6) .

La découverte du Technétium ^{99m} comme agent de visualisation fut un peu une révolution car les principaux agents de scanning utilisés jusqu'alors (Hg, I et Au) se sont vus supplantés par ce nouveau nucléide, de période courte, de faible énergie, et émetteur gamma pur (7) .

Cela permettait de diminuer l'exposition des organes, d'avoir la meilleure activité pendant l' examen,

de meilleures photographies et de pouvoir refaire un examen peu de temps après si nécessaire .

B - LES CARACTERISTIQUES DU TECHNETIUM 99M

Le Technétium ^{99m} , état isomérique du technétium 99 est le produit de filiation du Molybdène 99 .

Le ^{99}Mo se désintègre avec une période de 67 heures par émission de particules β^- de trois énergies différentes (0, 45 Mev , 0, 87 Mev et 1, 23 Mev) , le rayonnement principal étant celui de 1, 23 Mev . Ces trois rayonnements d'énergie différente conduisent à des états énergétiques différents du ^{99m}Tc .

Cependant 85 pour cent du ^{99}Mo se transmutent directement en ^{99m}Tc , lequel émet un rayonnement γ de 0, 142 Mev (1, 6%) et deux rayonnements γ (98,4%) de 0, 002 et 0, 140 Mev . Cette dernière énergie est donc l'énergie principale .

La décroissance du ^{99m}Tc produit du ^{99}Tc de période $2, 1. 10^5$ ans et qui est émetteur β^-. Mais 1 mCi de ^{99m}Tc ne donne après décroissance totale que $0, 3. 10^{-5}$ μ Ci de ^{99}Tc, de sorte que, même si le technétium est sous une forme non éliminable , l'irradiation due au ^{99}Tc est négligeable .

Le ^{99m}Tc a une période courte de 6 heures . C'est un émetteur de rayons γ purs ; il est dépourvu en particulier d'un rayonnement β^- .

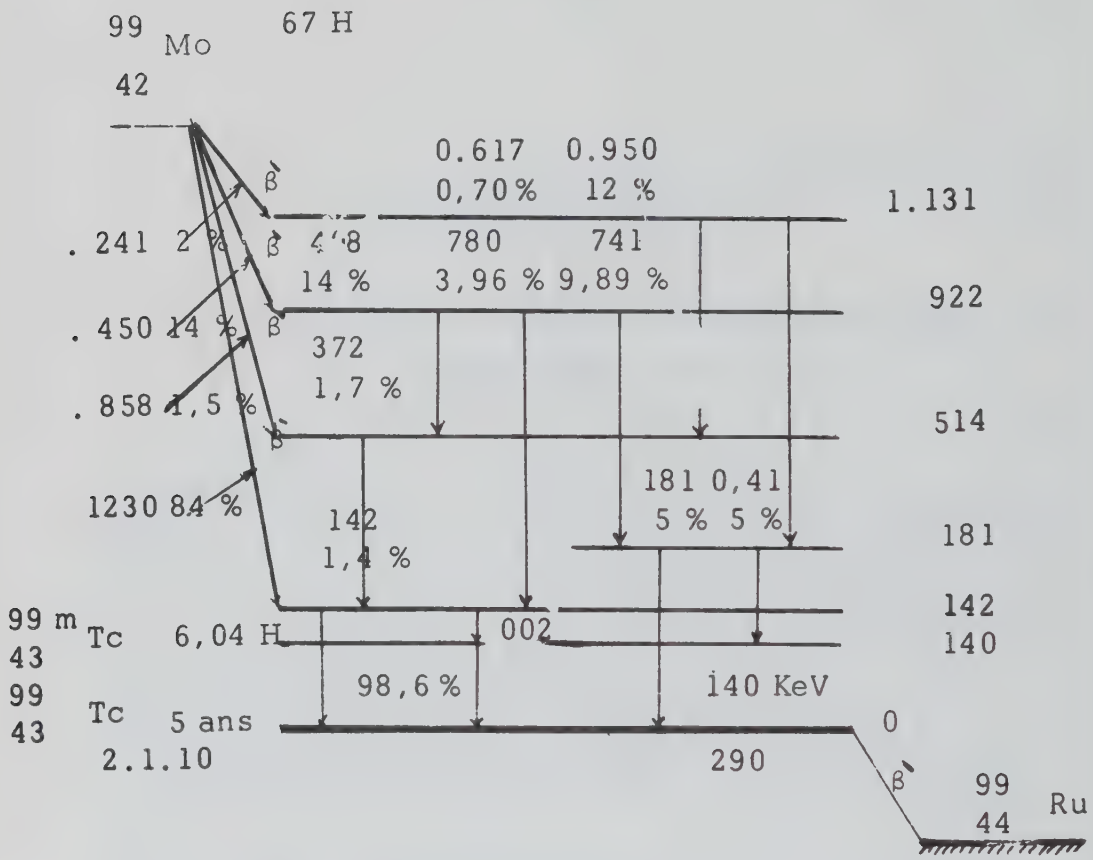


Schéma de désintégration de $^{99}_{42}Mo$

Ces différentes caractéristiques, liées à l'énergie favorable du rayonnement γ, conduisent en scintigraphie, à un rapport-qualité d'image/dose délivrée très favorable, se rapprochant beaucoup du maximum théorique.

En particulier, l'irradiation du patient est minime. Ainsi, la dose totale délivrée à une thyroïde après administration de 1 mCi est de 100 mrad, alors que 1mCi d'Iode 131 donnerait une dose de 2000 rads.

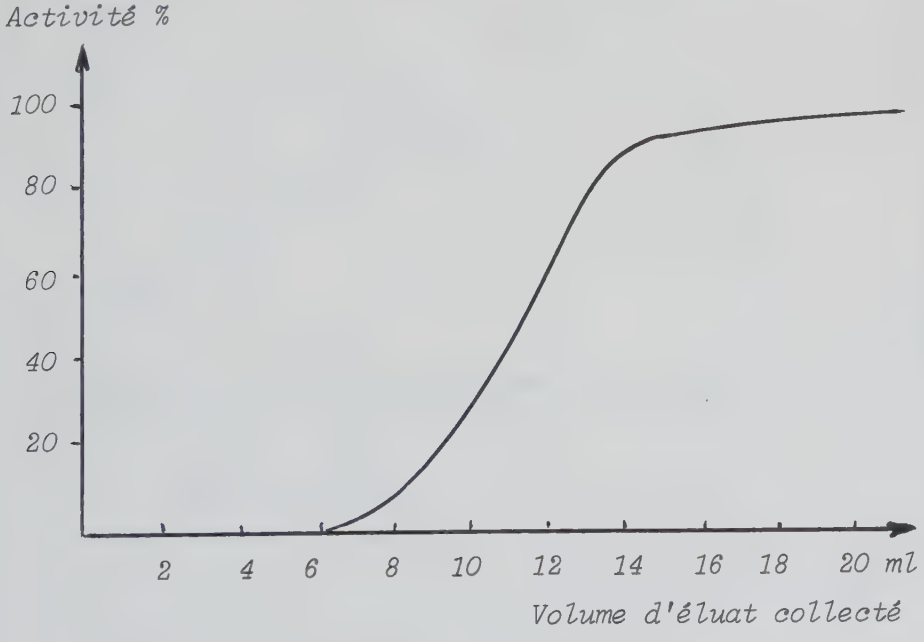
Enfin, la présentation sous forme de générateur rend possible l'utilisation de ce radioisotope loin du lieu de production du molybdène père, et cela, malgré sa courte période.

C - LE GENERATEUR DE TECHNETIUM 99M

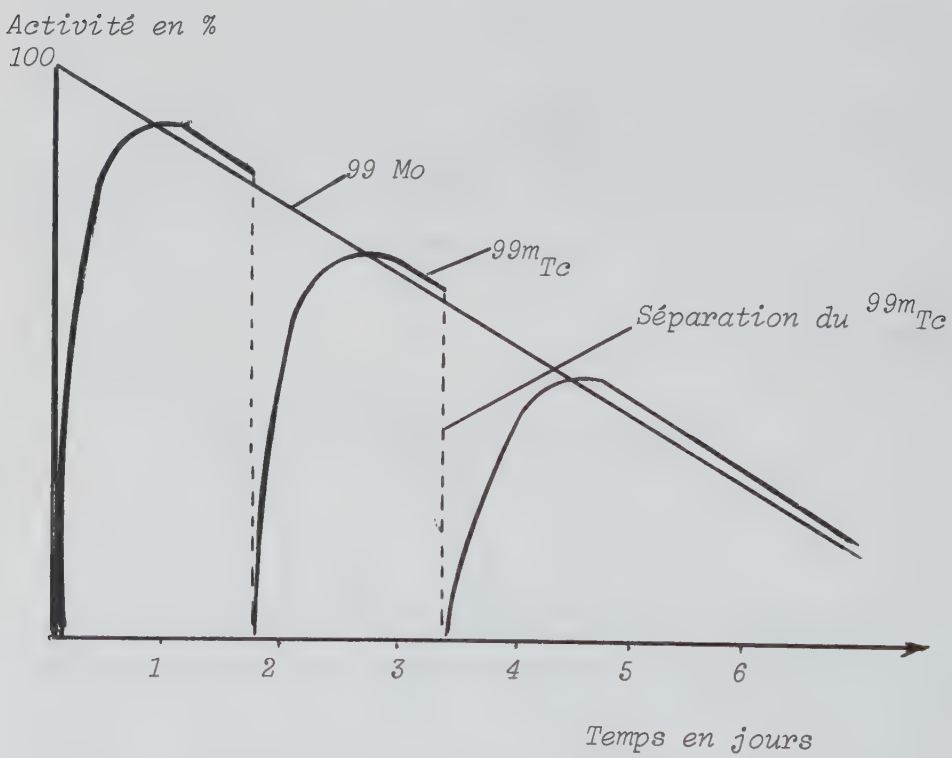
Le ^{99}Mo est adsorbé sur de l'alumine contenue dans la colonne du générateur . L'ensemble est stérilisé .

Après 23 heures, il s'établit un équilibre radioactif entre le ^{99}Mo et le ^{99m}Tc . L'activité du ^{99m}Tc présent dans le générateur passe alors par un maximum, c'est-à-dire qu'elle est égale à l'activité du ^{99}Mo . Si on sépare le ^{99m}Tc, il se reforme dans le générateur et l'équilibre est à nouveau atteint après 23 heures .

La séparation du ^{99m}Tc de son parent le ^{99}Mo se fait par élution avec 20 ml d'une solution isotonique, stérile de chlorure de sodium . Ce volume de 20 ml d'éluant permet de recueillir le maximum d'activité dans un minimum de volume comme l'indique la courbe d'élution ci-après .



Pour obtenir à chaque fois l'activité maximale possible, il faut attendre que l'équilibre radioactif soit rétabli , c'est-à-dire 23 heures . Ainsi le générateur peut être élué tous les jours . Cependant, une nouvelle élution est possible avant ce délai, mais on n'obtient alors qu'une partie de l'activité nominale . Ceci est représenté par la courbe d'équilibre ci-après dont l'équation est calculée dans le chapitre de la filiation (le Technétium étant E_2 et le molybdène E_1) .



La durée d'utilisation du générateur est liée à la période du ^{99}Mo (67 heures) et celle de la solution éluée à la période du ^{99m}Tc (6 heures) .

La solution obtenue à la sortie du générateur contient le ^{99m}Tc sous forme de pertechnétate de sodium ($Na\ ^{99m}Tc\ O_4$) sans entraîneur en milieu chlorure de sodium isotonique, stérile et apyrogène .

La contamination en ^{99}Mo est inférieure à 0,01 % .

Plus de 99% du Technétium est sous forme de pertechnétate .

L'activité du générateur est donnée à $\pm$ 5% près, elle peut être contrôlée par l'utilisateur, par comparaison avec une solution étalonnée de ^{57}Co de période 270 jours .

Préparations	*Utilisations*
Complexe TRIS acide ascorbique acide	Scintigraphie rénale.
Marquage de globules rouges	Scintigraphie splénique.
Pertechnétate de sodium	Scintigraphie : du cerveau, de la thyroïde, des glandes salivaires, scintibronchographie. Placenta.
Colloïde de ^{99m}Tc	Scintigraphie : du foie, de la rate, de la moelle osseuse.
Sérum-albumine humaine marquée au ^{99m}Tc	Scintigraphie : du placenta, du coeur. Etude du débit sanguin. Détermination de la masse sanguine. Scintigraphie du lit vasculaire. Scintigraphie cérébrale.
Macroagrégats de sérum-albumine humaine marquée au ^{99m}Tc	Scintigraphie pulmonaire.
Microsphères de sérum-albumine humaine marquée au ^{99m}Tc.	Etude de la circulation sanguine. Scintigraphie pulmonaire.
Complexe ^{99m}Tc - Fer - Acide ascorbique	Scintigraphie rénale. Scintigraphie cérébrale.
Colloïde d'oxyde d'étain marqué au ^{99m}Tc	Scintigraphie : de la moelle osseuse, du foie, de la rate.
Complexe ^{99m}Tc - Hydroxyde ferrique	Scintigraphie : du foie, de la rate, de la moelle osseuse.
Macroagrégats d'hydroxyde de fer et de ^{99m}Tc	Scintigraphie pulmonaire.
Complexe ^{99m}Tc - Fer - DTPA	Scintigraphie cérébrale
Complexe Inuline - ^{99m}Tc	Cisternographie

REFERENCES

1- TUCKER W. D., GREENE M. W., WEISS A. J., MURRENHOFF A. - Methods of preparation of some carrier-free radioisotopes involving absorption on alumine . BNL 3746 1958 .

2- HARPER P. V., ANDROS G., LATHROP K. A. - Preliminary observations on the use of six hours Tc99m as a tracer in biology and medecine . ACRH Semi-Annual Report TO the AECP 1962 18-76 .

3- SORENSEN L. B., LEIF B., ARCHAMBAULT M. et MAUSEN - Visualisation of the liver by scanning with Mo99 molybdate as tracer .

4- SORENSEN L. B., ARCHAMBAULT M. - Preliminary physiological studies of molybdenum (Mo^{99}) in liver scanning . Radiology , 1964, 82-318 .

5- HARPER P. V., BECK R., CHARLESTON D. et LATHROP K. A. - Optimization of a scanning method using ^{99m}Te Nucleonics 1964, 22, 50-54 .

6- Mc AFEE J. G., FUEGER G. F., STERN H. S., WAGNER M. N., MIGTTAT T. - Te ^{99m} pertechnétate for brain scanning .
Journal Nuclear Medecine 1964, 5, 811 .

7- WAGNER H. N. - Principles of nuclear medecine .
W. B. Scanders Company 1968 .

LA FILIATION RADIOACTIVE

Un radioélément se désintègre en produisant une particule et un nouvel élément souvent lui-même instable . Celui-ci se désintègrera en émettant une nouvelle particule et l'élément final obtenu sera supposé stable .

On définit :

E_1 = élément 1 radioactif

E_2 = élément 2 radioactif

E_3 = élément 3 stable .

λ_1 constante de désintégration de E_1 $\quad \lambda_1 = \frac{0,693}{T_1}$

λ_2 constante de désintégration de E_2 $\quad \lambda_2 = \frac{0,693}{T_2}$

T_1 et T_2 étant les périodes physiques de E_1 et E_2 , soit N_1,N_2, N_3 le nombre de noyaux de chacun des éléments E_1, E_2, E_3 respectivement .

Pour chaque corps, on écrit l'équation de variation de l'activité :

$$\frac{dN_1}{dt} = \dot{N}_1 = -\lambda_1 N_1$$

$$\frac{dN_2}{dt} = \dot{N}_2 = \lambda_1 N_1 - \lambda_2 N_2$$

$$\frac{dN_3}{dt} = \dot{N}_3 = \lambda_2 N_2$$

d'où : $\boxed{N_1(t) = N_1(o)\, e^{-\lambda_1 t}}$

N_2 (t) devient :

$$\mathring{N}_2 = \lambda_1 N_1 (o)\, e^{-\lambda_1 t} - \lambda_2 N_2$$

ou : $\mathring{N}_2 + \lambda_2 N_2 = \lambda_1 N_1 (o)\, e^{-\lambda_1 t}$

Multiplions les deux membres par $e^{\lambda_2 t}$

$$\mathring{N}_2\, e^{\lambda_2 t} + \lambda_2 N_2\, e^{\lambda_2 t} = \lambda_1 N_1 (o)\, e^{(\lambda_2 - \lambda_1) t}$$

ou : $\frac{d}{dt} (N_2 e^{\lambda_2 t}) = \lambda_1 N_1 (o)\, e^{(\lambda_2 - \lambda_1) t}$

L'intégration donne :

$$N_2\, e^{\lambda_2 t} = \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} N_1 (o)\, e^{(\lambda_2 - \lambda_1) t} + C$$

$$N_2 = \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} N_1 (o)\, e^{-\lambda_1 t} + C e^{-\lambda_2 t}$$

Au temps $t = o$ $C = N_2 (o) - \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} N_1 (o)$

d'où :

$$\boxed{N_2 (t) = N_1 (o) \frac{\lambda_1}{\lambda_1 - \lambda_2} \left[e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t} \right] + N_2 (o) e^{-\lambda_2 t}}$$

N_3 (t) se déduit de N_2 (t) car $\frac{dN_3}{dt} = \lambda_2 N_2$

Pour $t = o$ $N_3 (t) = N_3 (o)$

$$N_3 (t) = N_3 (o) + N_2 (o) \left[1 - e^{-\lambda_2 t} \right] + N_1 (o) \left[1 + \frac{\lambda_1 - \lambda_2 t}{\lambda_2 - \lambda_1} - \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} e^{-\lambda_1 t} \right]$$

En supposant qu'à l'instant t = o N_2 (o) = o et N_3 (o) =o on obtient :

$$N_1(t) = N_1(o)\, e^{-\lambda_1 t}$$

$$N_2(t) = N_1(o)\, \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} \left[e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t} \right]$$

$$N_3(t) = N_1(o) \left[1 + \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} e - \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} e^{-\lambda_1 t} \right]$$

$N_2(t)$ passe par un maximum et $\frac{dN_2}{dt} = o$ donc $\lambda_1 N_1 = \lambda_2 N_2$

En ce point l'activité de E_1 est égale à l'activité de E_2 c'est l'équilibre idéal

Le calcul du temps pour atteindre ce point (tm)

$$\mathring{N}_2 = \frac{\lambda_1^2}{\lambda_2 - \lambda_1} N_1(o)\, e^{-\lambda_1 tm} + \frac{\lambda_1 \lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} N_1(o) e^{-\lambda_2 tm} = o$$

$$\lambda_2\, e^{-\lambda_2 tm} = \lambda_1\, e^{-\lambda_1 tm}$$

$$e^{(\lambda_2 - \lambda_1)\, tm} = \frac{\lambda_2}{\lambda_1}$$

$$tm = \frac{\text{Log}\ \frac{\lambda_2}{\lambda_1}}{\lambda_2 - \lambda_1} = \frac{T_1\, T_2}{(T_1 - T_2)\, 0{,}693}\ \text{Log}\ \frac{T_1}{T_2}$$

LA SCINTIGRAPHIE PLACENTAIRE

Les premières localisations placentaires ont été faites par comptage externe après injection intra - veineuse d'hématies auto-groupe marquées au radiochromate 51 . Pour des raisons radiobiologiques, à cause de la longue période du Chrome 51 (27, 8 jours) seulement 10 microcuries d'hématies marquées étaient injectées . Cette activité est trop faible pour permettre une scintigraphie . La détection du placenta se faisait par déplacement d'une sonde gamma au-dessus de la surface utérine . On obtenait des taux de comptage correspondant à la zone abdominale envisagée . Aucune image, aucune délimitation fine du placenta n'était possible . La zone de haute activité était considérée comme lieu vraisemblable d'insertion du placenta mais les différents espaces sanguins du foie de la rate, des creux inguinaux, l'élimination rénale du $^{51}Cr^{+++}$ non fixé sont autant de sources d'erreurs d'interprétation (2, 4, 6, 7, 9, 25) .

Les premiers scintigrammes placentaires furent réalisés à l'aide de la sérum albumine marquée à l'Iode 131 . La protéine marquée se répartit dans tous les espaces vasculaires notamment dans les lacs sanguins du placenta . Le débit sanguin élevé du placenta, considéré comme étant un compartiment ouvert communiquant largement avec la vascularisation maternelle, permet la réalisation du scintigramme .

Bien que l'albumine marquée ne traverse pas la barrière placentaire (29), l'iode 131 avec son énergie gamma de 364 Kev et sa période physique de 8 jours, provoque une irradiation non négligeable de la mère et du fœtus (3, 8, 10, 12, 19, 26, 28) .

L'albumine marquée au Technétium 99m fut ensuite disponible (5, 13, 17, 18, 22) .

Le radioélément autorise l'administration d'une activité dix fois plus élevée que celle de l'iode 131 avec cependant une irradiation cent fois moindre (11) .

Un autre radioélément intéressant est l'Indium 113m . Sa période est de 1, 7 heure, son énergie uniquement gamma est de 393 Kev, c'est-à-dire voisine de celle de l'Iode 131 . Pour la scintigraphie placentaire , l'Indium 113m est utilisé sous forme de "Indium 113m- Gélatine pH4 " qui peut être obtenu extemporanément à partir d'une trousse de préparation (Kit C. E. A. réf/: In K 2) . L'avantage de ce radiotraceur par rapport au Technétium 99m est d'avoir une élimination urinaire très faible, ce qui rend improbable une erreur d'interprétation due à une radioactivité vésicale importante (21, 23, 24, 27) .

Nous avons remarqué avec d'autres auteurs que le TcO_4^{99m} se fixe dès son injection dans la circulation sanguine sur les protéines et particulièrement sur l'albumine . C'est donc un marquage in-vivo dont la stabilité dans le temps n'a pas été étudiée en particulier, mais elle est suffisante pour la durée de la scintigraphie .

Nous avons donc utilisé pour l'examen du placenta, le Pertechnétate ^{99m}de Sodium , obtenu directement par élution de son générateur .

MATERIEL ET METHODE

L'appareillage utilisé est une caméra à scintillation associée à une unité de stockage à 4096 canaux et à une unité de visualisation .

Un tel ensemble permet un examen rapide après un stockage suffisant . On peut éliminer l'activité de voisinage notamment le bruit de fond pour mieux mettre en évidence l'image placentaire . Le temps de l'examen est en moyenne de 5 minutes .

Aucune préparation de la parturiente n'est nécessaire . Avant l'examen, on s'assurera seulement de la vacuité de sa vessie . Elle est ensuite placée en décubitus dorsal sous la tête détectrice de la caméra à scintillation en veillant à ce que toute la surface abdominale et particulièrement la région pubienne soit totalement couverte par la surface du détecteur . L'administration du traceur se fait par voie intra-veineuse , habituellement au pli du coude . L'activité est de 500 à 800 microcuries .

On commence par visualiser la partie basse de l'utérus pour éviter une activité vésicale importante dont l'image scintigraphique pourrait être la cause d'une erreur d'interprétation (faux placenta praevia) .

Deux incidences sont pratiquées :

- Une incidence de face, avec comme point de repère: l'appendice xyphoïde, les rebords costaux, les crêtes iliaques, la symphyse pubienne .

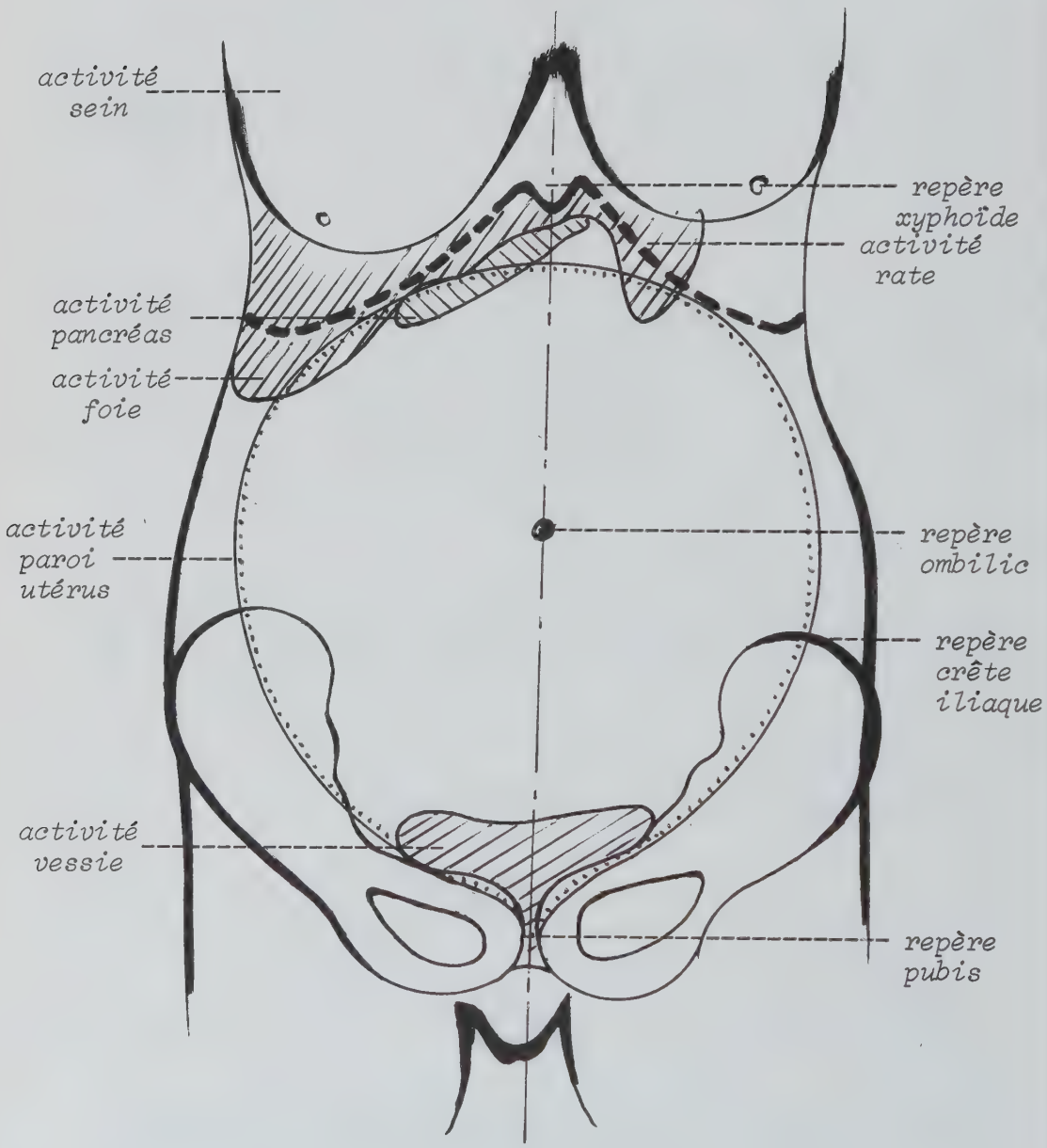
- Une incidence de profil, gauche ou droite, réalisée en fonction du scintigramme de face . Les points de repère sont : l'appendice xyphoïde, l'ombilic, le pubis ,le rebord costal et la crête iliaque du côté exploré, le rachis .

INTERPRETATION DES SCINTIGRAMMES :

- Sur le scintigramme de face:

Le débit du muscle utérin est assez élevé,le contour de l'utérus peut être nettement dessiné .

A la partie supérieure de l'abdomen, se confondant avec l'image du fond utérin, on peut voir l'image de la partie basse du foie, du pancréas, de la rate . La détection de ces organes n'est pas gênante, car l'insertion haute du placenta n'a aucune traduction pathologique, de ce fait, il importe peu de séparer l'image placentaire de celles des autres organes richement vascularisés (cf. schéma) .


activité sein
repère xyphoïde
activité rate
activité pancréas
activité foie
activité paroi utérus
repère ombilic
repère crête iliaque
activité vessie
repère pubis

- Sur le scintigramme de profil :

Selon le côté examiné, on aura à la partie haute de l'abdomen, l'image parasite du foie seul ou du foie et de la rate superposés . L'image rénale n'est jamais visible .

- L'image placentaire :

Elle apparaît comme étant une zone de fixation homogène que l'on distingue aisément sur la surface utérine. Souvent, on voit un bord de raccordement à la paroi, permettant de préciser la face d'insertion .

- Classement des insertions :

a) En fonction du siège :

1- Au fond utérin : ce sont les insertions hautes, elles sont angulaires quand elles intéressent les cornes utérines.

Insertion à la Corne utérine droite.

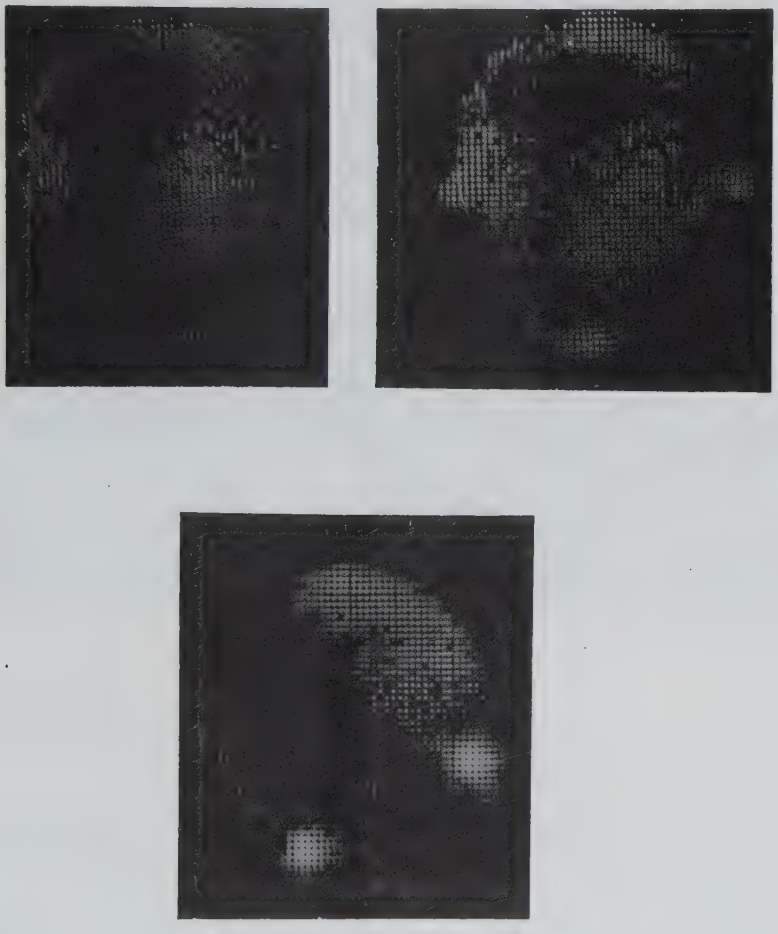
2- Au niveau de l'ombilic : ce sont les insertions moyennes ou corporéales .

Insertion corporéale et antérieure

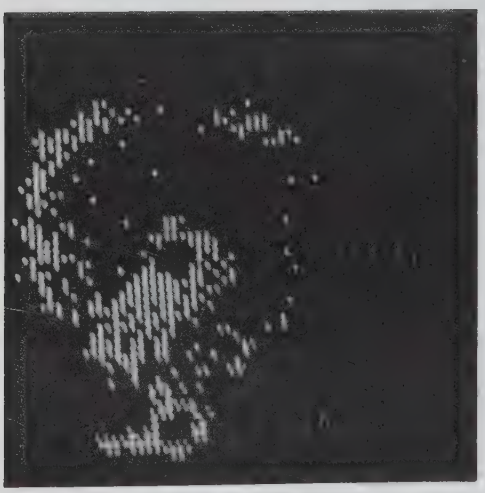
Insertion latérale gauche

Insertion transversale postérieure

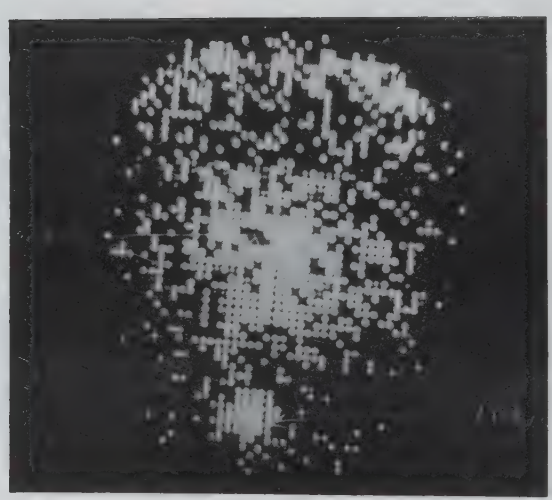
3- Au bas de l'utérus : ce sont les insertions basses, elles sont praevia marginales ou totales quand elles intéressent le col (15) .



Insertion basse sans être praevia



Insertion praevia marginale



Insertion praevia totale

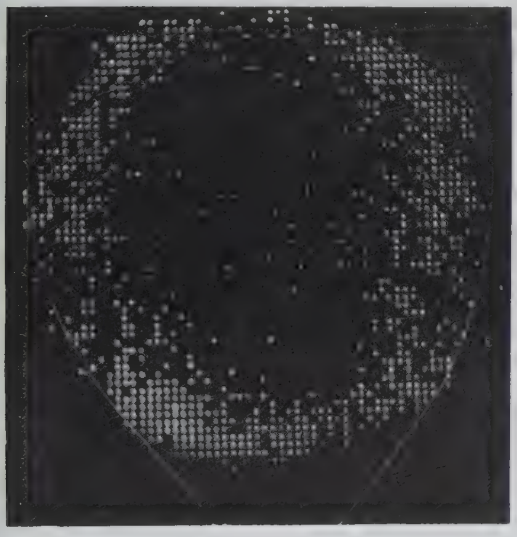
b) En fonction de la face d'insertion

1- Insertion à la face antérieure - dans ce cas, le scintigramme de face seul suffit pour la localisation du placenta .

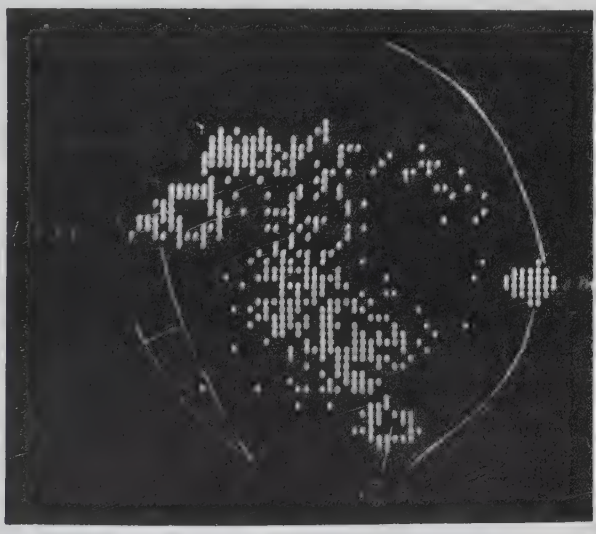
2- Insertion latérale ou latérale postérieure
L'image placentaire a une forme en croissant épousant la paroi latérale gauche ou droite de l'utérus . Le cliché de profil précise l'étalement du placenta vers la face postérieure quand l'insertion est latérale postérieure .

3- Insertion postérieure

- De face on obtient deux croissants de fixation sur les parois latérales de l'utérus . La partie centrale est moins visible du fait de l'atténuation importante du rayonnement par absorption due aux tissus traversés et par l'éloignement plus grand du placenta à la surface du détecteur .
- De profil, l'image placentaire apparaît immédiatement en face du rachis



Face



Profil

Insertion postérieure

c) Cas des insertions basses

Les deux incidences sont obligatoires pour préciser le degré du placenta praevia non-total . Malgré les points de repères soigneusement placés, il est difficile d'obtenir une précision meilleure que 3 à 4 cm. En effet, les causes d'erreurs sont nombreuses : défaut de géométrie de détection, variations anatomiques, mobilité des organes, utilisation des repères externes par rapport à un organe profond .

DISCUSSION

Notre expérience porte sur 500 examens pratiqués sur quatre ans .

Les causes d'erreurs peuvent être :

- soit un faux placenta praevia quand le scintigramme est réalisé longtemps après l'injection du produit, ce qui amène la visualisation non souhaitée de la vessie .
- soit un contraste insuffisant à cause d'une dose traceuse d'activité trop faible ou d'une pathologie de grossesse (hémorragie, décollement placentaire, kystes, hydramnios . . .)

Du point de vue radiobiologique, l'examen ainsi effectué, ne présente aucun danger majeur . La dose d'irradiation est vraiment minime comme en témoigne le tableau suivant :

Auteurs	Radioéléments	organes	mère	enfant
Smith et Harper	^{99m}Tc sérumalbumine	corps entier	5	14
		sang	47	14
	^{99m}Tc pertechnétate	corps entier	13	-
		thyroïde	110	-
		gonades	16	-
Th. Planiol et G. Garnier	^{113m}In Gélatine pH4	corps entier	20	2,7
K. E. Scheer et coll.	^{131}I sérumalbumine	ovaires fœtus	1000	- 800
	^{99m}Tc sérumalbumine	ovaires fœtus	5	- 14
	^{113m}In sérumalbumine	ovaires fœtus	13	- 10

Dose exprimée en millirads pour une activité de un millicurie :

A titre de comparaison, la dose absorbée pour un cliché standard de radiographie est :

- pour les ovaires maternels ..... 1000 à 2600 millirads
- pour le corps du fœtus ..... 1000 à 2600 millirads

En ce qui concerne la précision de délimitation du placenta praevia, nous sommes actuellement à la limite des possibilités technologiques . Il ne semble pas que l'emploi d'une sonde vaginale donnera un meilleur résultat . En effet, il est impossible de détecter uniquement la radioactivité du bas de l'utérus en éliminant la radioactivité des creux inguinaux et de la partie haute de l'utérus .

En conclusion :

Notre examen répond à deux critères qui justifient sa demande :

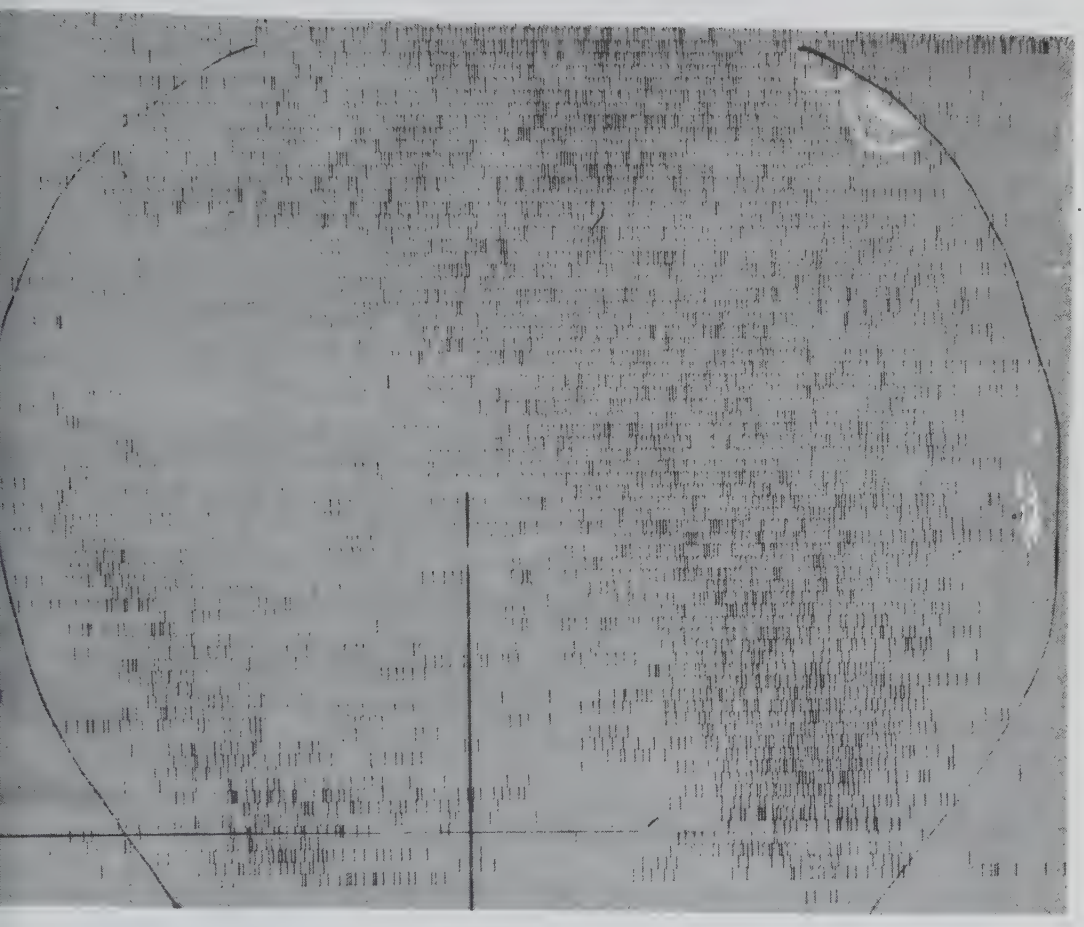
- utilisation d'une technique rapide pouvant être pratiquée en urgence ,
- irradiation minime .

L'indication de cet examen est :

- Obstétricale :
  pour une suspiscion d'insertion basse, devant une hémorragie par voie vaginale d'origine inconnue .
- Hématologique : dans l'incompatibilité fœto-maternelle en vue d'une amniocentèse pour dosage d'anticorps.

Sur les autres techniques de localisation du placenta (ultra-sons, thermographie, radiographie) on peut reconnaître à la méthode isotopique :

- sa facilité de mise en œuvre,
- la rapidité de l'examen (5 minutes),
- l'absence totale de contre-indication,
- la reproductibilité de l'examen dans le temps pour la surveillance d'une insertion basse .



Scintigramme fourni par le Cartographe à balayage

LA SCINTIGRAPHIE DE LA VENTILATION PULMONAIRE

L'étude de l'exploration pulmonaire se fait lors de la même séance successivement par ventilation et par perfusion .

Nous injectons des macro-agrégats d'albumine I^{131} pour étudier la perfusion, les particules marquées se bloquant au niveau des capillaires pulmonaires (3); nous pouvons séparer avec le spectromètre les pics photo-électriques du Technétium 99m et de L'Iode 131 .

En conséquence, l'étude ventilatoire est effectuée en aérolisant du pertechnétate de Tc 99m ou un sulfo-colloïde de Tc99m .

MATERIEL ET METHODES

1°- La mesure de l'activité régionale dans la scintigraphie pulmonaire.

Après injection ou ventilation d'un composé radioactif, le phénomène au niveau pulmonaire est enregistré sur bande magnétique pendant le temps nécessaire au stockage de 100.000 impulsions .

Les limites des zones pulmonaires à étudier doivent être choisies .

Nous avons toujours pris une zone supérieure et et une inférieure pour chacun des poumons (1-2) .

Grâce à une source ponctuelle de Cobalt 57, nous prenons comme repère de séparation des deux zones, l'arc antérieur de la quatrième côte de chaque côté car il correspond à la petite scissure à droite et à la scissure inter linguino culminale à gauche .

Nous repérons sur l'oscilloscope visualisant la scintigraphie pulmonaire et les repères anatomiques, les coordonnées des zones à étudier et nous les affichons sur le conditionneur avec matrice .

Nous excluons le facteur temps en réglant le temps horloge de telle façon qu'il soit supérieur à celui de l'enregistrement .

Après effacement de toutes les informations du bloc mémoire, celles inscrites sur bande magnétique sont envoyées dans 4 canaux qui correspondent aux 4 zones à étudier .

Sur une moyenne de dix sujets normaux, après perfusion normale aux macro-agrégats d'albumine I^{131} , nous trouvons (figure 1) :

- zone supérieure droite 22 %
- zone supérieure gauche 23 %
- zone inférieure droite 35 %
- zone inférieure gauche 20 %

2°- Les vecteurs d'aérosolisation .

L'épreuve de ventilation peut s'effectuer avec le pertechnétate Tc99m directement élué du générateur ou grâce à une suspension colloïdale de sulfure de technétium (KIT CEA Tc K1) .

Le sulfure de Rhénium sert d'entraîneur et la solution est stabilisée dans de la gélatine . L'addition d'un tampon citrate permet de fixer le pH à 5-5, 5 .

3°- Le matériel d'aérosolisation .

Le produit est placé dans une colonne a aérosols "Atomisor" en relation avec une source d'oxygène sous pression .

Fig. 1 - Comptage des zônes.

- *Zône supérieure droite 22 %*
- *Zône supérieure gauche 23 %*
- *Zône inférieure droite 35 %*
- *Zône inférieure gauche 20 %*

Fig. 2 - Courbe de disparition de la radioactivité en fonction du temps.

Fig. 3 -

A) Visualisation d'une scintigraphie de perfusion chez un sujet normal avec matérialisation des rangées de canaux où l'on étudie la répartition de l'activité en fonction de la distance base-sommet.

B) Photographie de la visualisation sur l'oscilloscope des courbes normales de la répartition de la radioactivité en fonction de la distance base-sommet chez le même sujet.
- Distance base-sommet 1-2 : 23 cm
- Hauteur du pic : 4 200 cpm de chaque côté.

C) Visualisation de la scintigraphie de la ventilation chez le même sujet normal avec matérialisation de la rangée de canaux où l'on étudie la répartition de l'activité en fonction de la distance base-sommet (1-2).

D) Photographie de la visualisation sur l'oscilloscope des courbes normales de la répartition de la radioactivité en fonction de la distance base-sommet chez le même sujet.
- Distance base-sommet (1-2) = 23 cm
- Hauteur du pic 4200 cpm pour le poumon droit
4000 cpm pour le poumon gauche.

Pour éviter une contamination des locaux et du personnel un système de soupapes droites unidirectionnelles inspiratoire et expiratoire placées sur un raccord en Y (Pesty) permet de recueillir les gaz expirés dans un sac (Burnet) . Sur le circuit inspiratoire est branché un autre raccord en Y avec une vessie de 2 litres qui joue le rôle de chambre d'expansion . Enfin le malade respire par l'intermédiaire d'un embout buccal du type de ceux employés pour les spirométries et qui assure l'étanchéité.

Celle-ci a d'ailleurs été contrôlée par mesure de l'activité du local après épreuve .

La durée de l'aérosolisation est de 4 minutes. En effet la courbe de l'évolution de la radioactivité en fonction du temps a été établie pendant l'aérosolisation avec une caméra à scintillation et une chaîne d'analyse multiparamétrique .

Elle présente une progression d'allure linéaire puis au bout de 4 minutes un plateau qui signifie que l'on a atteint un stade de saturation des alvéoles et des bronchioles .

4°- Le protocole de l'examen

Avant l'étude de la perfusion aux MAI^{131}, nous effectuons la ventilation grâce à l'utilisation de la solution de pertechnétate de sodium .

La scintigraphie est pratiquée immédiatement après l'administration de l'aérosol de radioélément . Si on utilise une caméra à scintillation, on obtient dans les minutes qui suivent une image dont la netteté et la finesse sont satisfaisantes, mais l'élimination du produit est extrêmement rapide et grâce à la chaîne d'analyse multiparamétrique, nous avons pu tracer la courbe de disparition de la radioactivité en fonction du temps (fig. 2) . Celle-ci montre que les deux tiers de l'activité ont quitté les poumons au bout de dix minutes . On retrouve d'ailleurs cette activité au bout d'une demi-heure dans la vessie . Cette élimination rapide du produit rend impossible l'utilisation d'un appareil de scintigraphie conventionnel . C'est cette technique que nous employons couramment avec une caméra à scintillation (5) .

Fig. 4 -

A) Scintigraphie de perfusion pratiquée chez un malade atteint de rétrécissement mitral avec retentissement pulmonaire chronique.

B) Photographie de la visualisation sur oscilloscope des courbes de répartition de la radioactivité en fonction de la distance base-sommet chez le même malade.
- Distance base-sommet (1-2) : 25 cm
- Hauteur du pic : 4200 cpm à droite
3000 cpm à gauche.

C) Scintigraphie de ventilation chez le même malade avec matérialisation des rangées de canaux où l'on étudie la répartition de l'activité en fonction de la distance base-sommet (1-2).

D) Photographie de la visualisation sur oscilloscope des courbes de la répartition de la radioactivité en fonction de la distance base-sommet chez le même malade.
- Distance base-sommet (1-2) : 25 cm
- Hauteur du pic : 2000 cpm à droite
3000 cpm à gauche.

- L'utilisation du colloïde de Tc99m

Ici l'élimination du produit est beaucoup plus lente et suit pratiquement la courbe de décroissance radioactive et la scintigraphie donne des images aussi satisfaisantes qu'avec la solution de pertechnétate de sodium .

On voit qu'il est donc possible d'utiliser cette suspension colloïdale pour pratiquer une scintigraphie avec un appareil conventionnel .

RESULTATS

Afin d'objectiver les déséquilibres régionaux de la fonction pulmonaire, nous cherchons la courbe de radioactivité contenue dans les canaux d'une rangée où la distance sommet-base est maximale . En fait, nous pourrions balayer à coups de rangées verticales les deux poumons mais cette manipulation serait fort longue et en pratique assez peu utile . Un défect sur la scintigraphie sera étudié grâce à une rangée choisie parce qu'elle le traverse (fig. 3 et 4) .

L'étude de ces courbes nous donne une valeur quantitative de la fonction ventilatoire de chaque poumon ainsi que la place du pic par rapport à la base ou au sommet . L'étude comparative avec les courbes correspondant à la perfusion afférant aux mêmes zones permet de connaître les rapports ventilation-perfusion (4) .

DISCUSSION

Les courbes de répartition de la radioactivité en fonction de la distance base-sommet ne sont représentatives que d'une seule rangée de canaux, c'est-à-dire d'une tranche très étroite de parenchyme dans le sens sagittal . En fait, seule la place du pic de plus haute activité en fonction de la distance base-sommet nous a semblé présenter un intérêt mais non sa hauteur qui est en effet proportionnelle à deux variables : la valeur fonctionnelle du poumon et l'épaisseur anatomique différente d'un sujet à l'autre .

CONCLUSION

L'exploitation des informations fournies par la caméra à scintillation par une chaîne d'analyse multiparamétrique permet donc de connaître l'activité régionale véritable dans la scintigraphie pulmonaire avec un contrôle des repères anatomiques et une visualisation des zones explorées .

Le pertechnétate de sodium 99m en aérosol est un vecteur extrêmement maniable pour l'étude de la ventilation pulmonaire .

REFERENCES

1- BERNADOU J., BECK C., FREOUR P., BLANQUET P. Comparative evaluation of pulmonary function by isotope imaging, angio-pneumography and differential bronchospirometry . Jour. Nucl. Med. 1969, 10, 174-176 .

2- BLANQUET P., FREOUR P., BECK C., BERNADOU M. - La scintigraphie pulmonaire, nouvelle méthode d'exploration , premiers résultats . Presse Méd. 1966, 74, 787 .

3- TAPLIN G. V., DORE E. K., JOHNSTON D. E., KAPLAN H. S. - Suspension of the radioalbumine agregates for photoscanning of the liver, spleen, lungs and others organes .

4- FREOUR P., BLANQUET P., BERNADOU M., JOTHY S., BECK C., MORETTI J. L., NACEF F., CHOMY P.
L'exploration des Informations de la caméra à scintillation par une chaîne d'analyse multi-paramétrique .
Bull. Physio-Path. resp. 1970, 6, 721-739 .

5- FREOUR P., BLANQUET P., BERNADOU M., MORETTI J. L., JOTHY J., DUCASSOU D., NACEF T. -
L'utilisation des radioéléments à vie courte dans l'exploration fonctionnelle pulmonaire .
Europe Médicale et les Médicaments (à paraître) .

UTILISATION D'UN NOUVEAU PRODUIT MARQUE AU Tc^{99m} POUR L'EXPLORATION RENALE

INTRODUCTION

Depuis que les radioéléments à vie courte sont facilement disponibles (grâce à l'emploi de "générateurs") le Tc^{99m} est certainement le plus utilisé .

Pour l'exploration rénale, le complexe Fer-Acide ascorbique Tc^{99m} a déjà été largement diffusé .(1)

Injecté par voie intra-veineuse, il permet d'obtenir une image rénale avec un temps de latence variant entre une heure et une heure et demie .

Notre but a été de préparer un produit marqué au Tc^{99m} qui satisfasse aux conditions suivantes :

- tropisme rénal spécifique,
- administration à très faible dose, sous le volume le plus réduit possible, pour ne pas modifier la physiologie rénale,
- réalisation d'une exploration pratiquement immédiate.

MATERIEL ET METHODES

Préparation de la molécule marquée

On utilise :

1- 200 mg d'acide ascorbique en solution tamponnée (volume 2 ml) (2)

(1) Trousse de préparation extemporanée Réf. TC-K4-CEA
(2) Laroscorbine Roche.

2- 800 mg de tri-hydroxy-méthyl-amino-méthane ou tris (volume 2 ml)
Les deux solutions précédentes sont mélangées et laissées au repos trois minutes .

3- On ajoute ensuite une solution de pertechnétate de Na 99m d'activité environ 5mCi pour 4 ml.

4- On effectue alors une incubation du mélange, pendant une demi-heure à la température ambiante .

5- L'excès de pertechnétate est éliminé par passage sur une colonne de résine anionique Dowex 1x2 (200-400 mesh) préalablement saturée par le mélange acide ascorbique Tris .

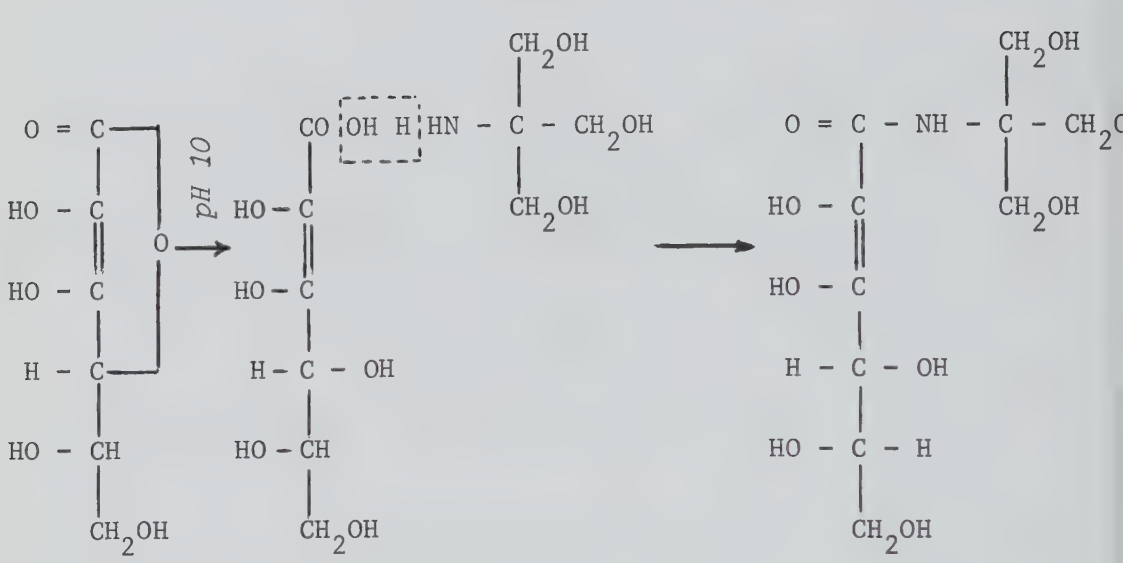
6- Le liquide qui s'écoule de la colonne anionique est alors soumis à une colonne cationique Dowex 50x2 (200-400 mesh) également saturée par le mélange acide ascorbique Tris .
Cette dernière opération a pour but de capter les faibles traces d'ions Technétium 2+ .

7- Le produit est stérilisé sur Millipore (0, 22 µ) et peut être immédiatement injecté .
Le rendement de l'opération de marquage est faible dans les conditions d'expérience ci-dessus (de l'ordre de 15%) .

Mécanismes chimiques

L'acide ascorbique en solution tamponnée à pH 6, 9 présente un potentiel d'oxydo-réduction de - 180 mV . Sous l'action du pH basique (10) du Tris son cycle furane s'ouvre .

Le Tris qui présente un potentiel d'oxydo-réduction de -90 mV forme avec l'acide ascorbique une amide stable présentant évidemment la fonction NH - C = O et deux fonctions énols C - OH . Le mésomérie électronique incluant le doublet de l'azote, celui de l'oxygène et les électrons π de la double liaison C_2 - C_3 stabilise la molécule et la rend plus acide , ceci explique que son potentiel d'oxydo-réduction se situe à - 280 mV, chiffre supérieur à la somme des potentiels d'oxydo-réduction de ses constituants (-180-90 : -270 mV) (cf : fig. 1) .



Vitamine C tamponnée

pH : 6,9

Pot O.R.:-180mv

P M : 176

Vitamine C

Cycle furane ouvert

Tri Hydroxy Méthyl Amino Méthane (T R I S)

pH : 10,5

Pot O R : - 90 mv

P M : 121

Amide Tris Vitamine C

pH : 10

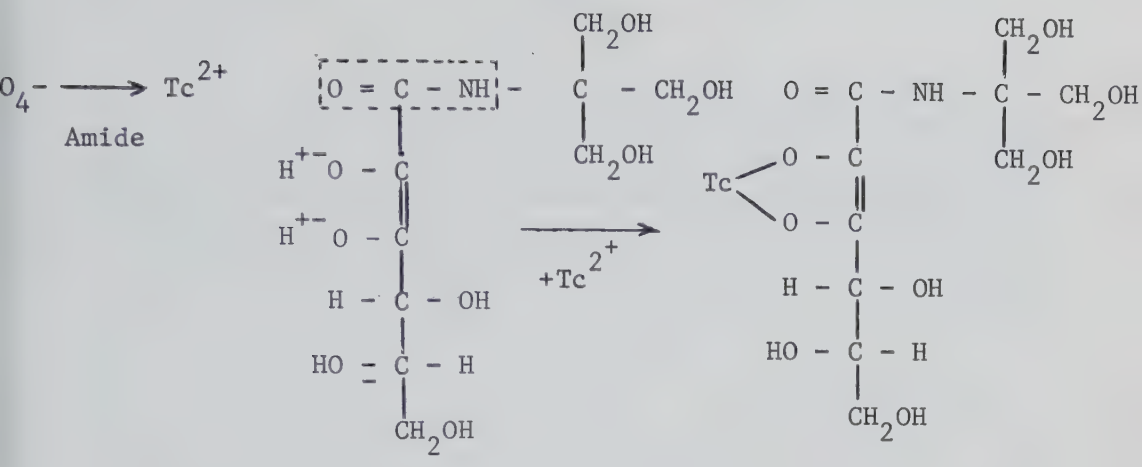
Pot O R : - 380 mv

P M : 297

FIGURE 1

1- Le Pertechnétate passerait du stade d'oxydation 7 au stade 2 .

2- Le cation Tc 2+ formerait alors un chélate avec 2 des 3 fonctions énols (C_1 - C_2 - C_3) possibles de la vitamine C .



Le groupement amide facilite le départ des ions H^+

Chélate de Tc^{2+}
P.M. : 396
pH : 9,45
Pot or : - 280 mv

FIGURE 2

Etant donné qu'il n'existe pas d'isotope stable du Technétium, il est impossible, quelle que soit la méthode analytique employée (spectre UV -IR -RMN - Spectre de masse) de connaître la formule exacte du composé formé .

Cependant, le résultat de la mesure du potentiel d'oxydo-réduction du produit final : - 280 mV, très proche du potentiel théorique somme 270 mV suggère le mécanisme ci-dessus (cf. Fig. 2).

Expérimentalement, cette molécule s'est révélée dénuée de toute toxicité . Nous avons en effet pu injecter à un lot de 25 lapins des doses allant jusqu'à 10 grammes, sans jamais constater aucun incident . Notons également que le Tris seul est employé chez l'Homme au cours du traitement de certaines acidoses métaboliques, en perfusion, à des dosages de l'ordre de 10 grammes .

Examens

Nous avons utilisé ce produit chez l'homme et pouvons actuellement faire état de 50 examens pratiqués chez des adultes et des nourrissons . Une dose moyenne de 100 µCi est administrée par voie intra-veineuse ou intra-sinusale sous le détecteur.

Dans tous les cas, l'examen a été effectué à l'aide d'une caméra à scintillation (1) couplée à une chaîne d'analyse multiparamétrique (2) permettant d'obtenir simultanément scintigramme séquentiel et néphrogramme .

RESULTATS

Sujets normaux (fig. 3)

Chez l'individu normal, le scintigramme est constitué dès la 5ème minute . On notera des images circulatoires au-dessus du pôle supérieur des deux reins (fig. 3A) qui vont disparaître rapidement (fig. 3B) . L'image de l'arbre urinaire apparaît entre la 10ème et la 15ème minute , la vessie étant déjà imprégnée à ce stade (fig. 3B et 3C) L'élimination est rapide en effet au bout de 30 minutes , l'activité circulante et rénale se sont égalisées .

(1) Pho-gamma II - Nuclear Chicago
(2) Intertechnique - 78 Plaisir - France.

Le néphrogramme a les caractères de ceux obtenus au moyen de produits à tropisme mixte, la filtration glomérulaire semblant cependant prédominante, ce qui pouvait être prévu, étant donné le poids moléculaire du produit (396) .

Il est obtenu à partir des images scintigraphiques enregistrées pendant toute la durée de l'examen, et présente le pic caractéristique à environ 5 minutes ($\pm$ 1) (fig. 3D) . Il est suivi d'une décroissance mono-exponentielle, dont le T 1/2 se situe entre la 12ème et la 15ème minute .

Quelques cas pathologiques caractéristiques .

Scintigrammes mettant en évidence soit une anomalie morphologique, soit une atteinte parenchymateuse (fig. 4 et 5) .

- Le scintigramme A4 montre un rein droit très petit.

- Le scintigramme B4 montre un rein droit unique présentant une encoche de son pôle inférieur . Ultérieurement, l'artériographie a montré la présence d'un kyste au niveau de cette lacune .

- L'image C4 montre une importante lacune à contours irréguliers au niveau du rein droit, le reste du parenchyme présentant une fixation hétérogène . Le rein gauche est normal, malgré une petite hétérogénéité au niveau de son pôle supérieur .
Ce scintigramme suggèrerait l'existence d'un processus tumoral qui fut confirmé par une artériographie ultérieure.

- En D4 le scintigramme pratiqué chez un sujet néphrectomisé à gauche pour hydronéphrose montre un rein droit présentant des micro-lacunes du parenchyme de son pôle supérieur .

- En A 5 le rein droit est largement amputé par une tumeur d'origine néoplasique, le rein gauche est hétérogène, avec plusieurs encoches hypofixantes au niveau de son pôle inférieur . La vessie est normale .

- En B5 le néphrogramme correspondant gauche montre un pic retardé (8 minutes environ) et une épuration très lente : T 1/2 : 28 minutes .

A droite, le pic ne peut être localisé et la courbe reste pratiquement en plateau durant 25 minutes environ, temps au bout duquel une légère épuration semble se dessiner .

Anomalies congénitales

- En A 6 le scintigramme se traduit par une absence totale de fixation au niveau de la loge rénale droite, le rein gauche étant augmenté de volume et multilacunaire . La vessie est normale .

- En B6 le néphrogramme droit montre une courbe aplatie qui est seulement le reflet de l'activité sanguine circulante . A gauche, la courbe présente un pic d'amplitude normale survenant à 5 minutes, mais la décroissance traduisant l'épuration est très lente avec T 1/2 = 30 minutes .

Chez cet enfant de 5 mois pour lequel on suspectait une agénésie rénale, la scintigraphie et le néphrogramme permettaient de mettre en évidence un rein gauche unique avec possibilité de gène à l'élimination .

L'exploration chirurgicale ultérieure devait alors confirmer ce point de vue .

Tous nos résultats sont résumés dans le tableau suivant (cf. p.119)

Tableau

nombre de cas	diagnostics		nombre de cas confirmés
12 normaux			12
22 affections congénitales	polykystoses hydronéphroses mégauretère rein unique	8 8 1 5	20
10 affections urologiques	cancer tuberculose aplasie agénésie	2 2 4 2	8
6 affections néphrologiques	 néphrites	6 6	6 6
50			46

DISCUSSION

Il semble que certains arguments plaident en faveur de cette nouvelle exploration . En effet, à son actif, on peut certainement attribuer les caractères principaux suivants :

- une méthode de préparation simple, rapide (30 minutes) et facilement reproductible .
- une faible radioactivité injectée, délivrant au patient une irradiation pratiquement négligeable : ce test est en conséquence applicable aux enfants et aux nouveau-nés.

- un tropisme rénal spécifique ,
- une "fiabilité" clinique constante, puisque le diagnostic a le plus souvent été confirmé par d'autres méthodes .
- une sensibilité et une reproductibilité excellente de la technique, qui peut par conséquent être employée en routine .
- une inocuité totale du produit . Il n'existe donc aucune contre-indication .

Par contre, à son passif, il faut cependant noter le faible rendement de marquage, dû essentiellement à des raisons théoriques : équilibre céto-énolique .

CONCLUSION et RESUME

Une nouvelle molécule à tropisme rénal a été préparée .

Chimiquement , elle résulte de la chélation d'une amide dérivée du Tris et de l'acide ascorbique avec le Tc^{99m} .

Médicalement, elle permet l'obtention de scintigraphies rénales séquentielles et des néphrogrammes dans des délais très rapides aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant ou le nourrisson avec une irradiation extrêmement faible (Tc^{99m}) .

Cliniquement, elle s'est révélée précieuse d'une manière générale dans le diagnostic des maladies rénales, et plus particulièrement de celles qui concernent les modifications du volume ou du parenchyme . Elle nous semble la seule méthode simple à pouvoir être appliquée pour la recherche des maladies congénitales du nourrisson .

LA SPLENO-SCINTIGRAPHIE ET L'EXPLORATION DE LA RATE

Nous verrons successivement :

1- Le principe de la méthode .

2- Les indications de l'examen .

3- Les produits utilisés et les techniques .

4- Les avantages et inconvénients des différentes techniques .

5- L'examen scintigraphique et les résultats morphologiques et cinétiques .

6- Les résultats cliniques .

PRINCIPE DE LA METHODE (1)

La rate possède une fonction de séquestration des sphérocytes . C'est cette fonction de séquestration ou plus exactement la captation des érythrocytes ayant perdu leur plasticité qui est en cause dans le scintigramme splénique .

Les hématies ont un diamètre d'environ 7 microns, c'est-à-dire beaucoup plus grand que le diamètre des capillaires qu'elles doivent traverser . Les hématies disposent d'un haut degré de plasticité et d'élasticité qui leur permet un changement considérable de forme, nécessaire au passage .

En traversant les capillaires, les hématies prennent la forme d'un paraboloïde de rotation, comme cela a pu être démontré à l'aide de la micro-cinématographie ultra-rapide .

Les hématies subissent également des déformations très prononcées au moment de leur passage à travers les pores dans les sinus spléniques .

Les cellules vieillies ou bien modifiées par un processus pathologique ou sous l'influence de la chaleur, perdent cette propriété de déformation et en conséquence sont arrêtées par le réseau réticulaire périsinusal et restent en stagnation dans les sinusoïdes de la pulpe rouge splénique, puis entrent au sein des cordons de Billroth où elles sont la proie des macrophages .

La chaleur peut être utilisée afin d'altérer la plasticité de la cellule . De même, l'altération de la charge de surface est une méthode de fragilisation .

- soit en plaçant des anticorps en manteau sur la membrane, en enlevant de la surface de la membrane les composants lipidiques (HARRIS) (3) ,

- soit en bloquant les groupes sulfhydriles (JACOBS and JANDL) (4) .

Plusieurs méthodes s'offraient :

- Une utilisée depuis assez longtemps pour la scintigraphie splénique consiste en l'altération et le marquage simultané des hématies par le Bromo-mercuri-hydroxypropane au mercure 197 (B. M. H. P.).
Cependant, la vitesse de captation des hématies ainsi sensibilisées est dépendante de la technique utilisée .

- Une autre plus délicate, est caractérisée par le marquage des hématies au chrome 51 suivi d'altération par la chaleur .

Ces procédès ont des résultats différents . Le mercure empoisonne l'hématie et la rend très fragile . La chaleur la transforme en sphérocyte mais conserve à celle-ci une membrane d'une certaine résistance . L'hématie altérée est lysée très rapidement dans le cas de la méthode au B. M. H. P. et le mercure 197 quitte la rate dans un court délai pour aller se fixer au niveau des reins pour lesquels elle a un grand tropisme .

La méthode de marquage des sphérocytes au chrome 51 est beaucoup plus physiologique . Elle permet de mettre en évidence deux compartiments distincts quant à leur vitesse de séquestration .

INDICATIONS DE L'EXAMEN

La scintigraphie splénique est une méthode de choix pour l'étude de :

- la topographie,
- la forme,
- et les dimensions de la rate .

Elle ne présente pas d'inconvénient pour le malade, elle est très exacte dans ses résultats .

Elle peut être répétée sans aucun risque .

Dans la clinique, les indications de la scintigraphie splénique sont les suivantes :

1- Mise en évidence des splénomégalies non décelables par les moyens cliniques et radiologiques .

2- Identification des tumeurs dans l'hypochondre gauche

3- Mise en évidence de situs inversus, des transpositions isolées ou d'autres malpositions de la rate .

4- Mise en évidence des lésions parenchymateuses spléniques par exemple :
   . infarctus, nécrose, abcès,
   . kystes intraspléniques,
   . tumeurs : nodules hodgkiniens,
   . rupture de la rate .

5- Mise en évidence des aplasies spléniques .

6- Recherche de rates accessoires après la splénectomie.

7- Délimitation du champ d'irradiation en cas de radiothérapie .

PRODUITS UTILISES ET TECHNIQUES

Les produits utilisés sont classés dans deux groupes :

- les produits à base de sphérocytes marqués,
- les produits du type colloïdes .

Les premiers iront se fixer au niveau de la pulpe rouge de la rate, alors que les seconds iront dans le système réticulo-endothélial .

Produits	*Complexes*	*Auteurs*
Chrome ^{51}Cr	Chromate de sodium marqué au Cr_{51}.	WINKELMAN et WAGNER JAMMET et coll. JANDL. FISCHER et WOLF
Mercure ^{197}Hg	1 bromomercuri-2hydroxy-propane : B.M.H.P. marqué au ^{197}Hg.	WAGNER et coll.
Technetium ^{99m}Tc	Pertechnetate	FISCHER
	Chlorure stanneux ^{99m}Tc	MORCELET NOUEL et BRUNELLE
	Chlorure de Magnésium ^{99m}Tc	TECHNIQUE PERSONNELLE
	Chromate de Sodium ^{99m}Tc	TECHNIQUE PERSONNELLE
	Chlorure de Magnésium + Chromate de Sodium ^{99m}Tc	TECHNIQUE PERSONNELLE
	Chlorure de Magnésium + Chromate de Sodium ^{99m}Tc + vitamine C	ANGHILERI TECHNIQUE PERSONNELLE
Technetium	^{99m}Tc colloïdal	
Indium ^{113m}In	^{113m}In colloïdal	

I - TECHNIQUES UTILISANT LES SPHEROCYTES MARQUES .

A_/ TECHNIQUE DE MARQUAGE DU CHROME (5)

Citons les travaux classiques :

- WINKELMAN et WAGNER aux Etats-Unis (6) qui l'employèrent pour la première fois .
- JAMMET et coll. en France (7)
- SPINELLI-RESSI en Italie
- HORST et coll. (8)
- ZUM WINKEL et KLUGE (9)
- FISCHER et WOLF en Allemagne (10) (11) .

La technique utilisée est la suivante :

Vingt ml de sang veineux sont prélevés sur 6 ml d'héparine ou A. C. D. en flacon stérile, puis centrifugés pendant 15 minutes à 3000 tours . Le plasma est éliminé, les hématies sont lavées avec du sérum physiologique, ceci trois fois .

Le culot est marqué au chrome 51 par adjonction d'une solution de chromate de sodium marqué : $Na_2\,{}^{51}CrO_4$, à la dose moyenne de 500 µc .

L'altération est ensuite effectuée en chauffant la préparation pendant 20 minutes au bain-marie, à la température de 49, 5°C .

Après retour à 37°, et remise en suspension dans du sérum physiologique, la solution est prête à être injectée par voie intra-veineuse .

Si la préparation est exécutée de manière exacte, 99% de l'activité à injecter se trouvent dans les hématies .

B_/ TECHNIQUE DE MARQUAGE AVEC LE 1-BROMOMERCURI-2-HYDROXY-PROPANE (B.M.H.P.) MARQUE AU MERCURE 197 : travaux de WAGNER et coll. (12) (13) .

En contact avec les hématies, le B.M.H.P. agit probablement avec les groupes sulfhydriques de la membrane érythrocytaire et forme des précipités sur celle-ci en quelques secondes . L'érythrocyte perd sa plasticité et devient une cellule dénaturée . Après injection, elle est extraite du sang tout comme les hématies chauffées .

La technique est extrêmement simple .

Dix ml de sang veineux sont prélevés et mélangés avec 2 ml de solution du dérivé mercuriel pendant 2 à 3 minutes, dans une seringue . La suspension d'hématies est ensuite réinjectée au malade .

Cette méthode ne nécessite qu'une seule ponction veineuse . La radioactivité splénique est maximum en deux heures et se maintient en plateau seulement pendant 4 heures . La scintigraphie est donc commencée une à deux heures après l'injection .

Un des inconvénients de cette méthode, est que le B.M.H.P. libéré tôt par la rate est éliminé par le rein et qu'il risque d'y avoir des images de surimpression entre rein gauche et rate .

C_/ TECHNIQUES DE MARQUAGE AU TECHNETIUM Tc^{99m}.

Nous rappelons que le Technétium ^{99m} est un radio-élément dont on dispose depuis peu . Il a une vie courte , sa période est de 6 heures, et une énergie γ de 140 kev . Ce qui permet une détection à la caméra avec un rendement maximal sans émission β .

Il était logique de mettre au point des molécules marquées au Technétium, permettant l'examen splénique tel qu'il se pratiquait à l'aide des sphérocytes marqués au Cr^{51} .

TRAVAUX CLASSIQUES

1°- Méthode de J. FISCHER 1967 (14) (15)

Elle fut mise au point pour essayer d'éviter une trop grande irradiation du malade par le chrome ou le mercure, dans les méthodes précédentes .

La préparation consiste à mettre en incubation le culot globulaire avec du Technétium sous forme de pertechnétate TcO_4^- .

L'examen est pratiqué immédiatement, mais il montre que le traceur (TcO_4^-) ne demeure guère plus de 15 minutes dans son véhicule porteur : la cellule sanguine .

Il en résulte que les scintigraphies spléniques pratiquées avec cette technique étaient difficiles à mettre en œuvre du fait de la rapidité avec laquelle il fallait travailler et de plus, elles étaient peu reproductibles .

2°- Technique mise au point par MORCELLET au complexe étain-technétium et reprise par NOUEL et BRUNELLE (16) .

Ces chercheurs ont essayé de trouver une variante où le vecteur resterait d'une façon plus stable dans la cellule sanguine .

En effet, la période de maintenance de l'isotope dans la cellule rouge T 1/2 était de 15-20 minutes pour le complexe $^{99m}TcO_4^-$.

La technique mise au point par Monsieur MORCELLET, reprise et améliorée par Monsieur NOUEL , utilise une solution de chlorure stanneux à 0,1 mg/ml en tampon citrate et une solution EDTA à 5% .

La préparation consiste à prélever 10 ml de sang veineux sur anti-coagulants (héparine ou ACD) auxquels est ajouté 1 ml de la solution de $SnCl_2$ à 0,1 mg/ml stérilisée . Après avoir agité, ajouter 1 ml de la solution d'EDTA à 5% .

Après centrifugation à 2500 tours/minutes, pendant 7 minutes, deux fois, suivie d'une élimination du surnageant et d'un retour au volume initial par du soluté injectable isotonique de chlorure de sodium, la solution de pertechnétate de sodium est ajoutée . Le mélange est agité par retournement et laissé reposer 10 minutes à température ambiante .

La durée de préparation est de 30 minutes .

Cette méthode donne un très bon rendement de marquage : 98 à 99% . Avec ce rendement, l'activité peut atteindre 12 mCi par millilitre de culot globulaire . Une fois fixé sur l'érythrocyte, il n'y a aucune élution secondaire du Tc^{99m}, que ce soit in vitro ou in vivo .

TRAVAUX PERSONNELS

Les techniques décrites ci-dessus ont été expérimentées, la dernière méthode donna les meilleurs résultats mais l'étain provoque une véritable intoxication de l'hématie, ce qui nécessite de trouver exactement la concentration maximale, car, au-dessus l'hémolyse se produit . De plus, cette méthode ne donne aucun résultat avec des hématies de donneur universel (groupe 0-rhésus négatif) .

Ceci nous a donc conduit à rechercher l'utilisation d'un métal, entraîneur du Tc, oligo-élément naturel et physiologique de l'organisme intervenant dans les mécanismes enzymatiques de l'hématie : le magnésium .

1°- Technique utilisant le chlorure de magnésium $MgCl_2$

La préparation consiste à prélever 20 ml de sang sur anticoagulant A. C. D. et faire incuber les hématies avec une solution de chlorure de magnésium dans du plasmagel :

- 1 ml de $MgCl_2$ à 1%
- 1 ml de Plasmagel frais
- 8 ml de ClNa

Après élimination du surnageant, les hématies précédemment préparées sont mises au contact du pertechnétate 99m . Le sang est passé au bain-marie à 49°5C pour créer la sphérocytose ; et les sphérocytes marqués sont injectés au malade sous la caméra, ce qui permet d'obtenir à la fois l'étude dynamique de la séquestration splénique et l'image scintigraphique .

Le rendement est de 60% .

De plus, les essais effectués avec les hématies du groupe 0 rhésus négatif, donnèrent des résultats pleinement satisfaisants, montrant ainsi la différence dans les mécanismes de marquage, des érythrocytes avec l'étain et avec le magnésium . Cependant un reproche peut être formulé concernant la durée de la préparation qui est de 1h 30 minutes .

De plus, cette technique au magnésium provoque dans certains cas des coagulums .

2°- Technique utilisant le chrome hexavalent .

A la recherche d'un élément entraîneur de pertechnétate, nous avions trouvé en même temps que le magnésium, le chrome à l'état de chromate de sodium .

Le résultat fut excellent, comme en témoignèrent les images scintigraphiques . Le chromate de sodium donnait un meilleur rendement de marquage que le magnésium . Mais, le chrome est toxique, bien qu'ici la quantité introduite soit très faible et il provoque une certaine douleur à l'injection .

Ainsi, pour ces raisons de toxicité et pour éviter de placer un élément vecteur non physiologique, nous étions-nous tourné vers le magnésium .

3°- Technique utilisant les deux entraîneurs : Mg et Cr .

Elle a été mise au point d'une part, pour obtenir un bon rendement de marquage, une facilité et une rapidité d'opérations, et d'autre part, pour s'assurer l'emploi d'un élément le moins toxique possible dans la préparation.

Dans cette méthode, les 10 ml de culot globulaire après centrifugation sont doublés avec une solution contenant un mélange de :

- 0,5 ml de solution de $MgCl_2$ à 1 %
- 0,5 ml de solution de chromate de Na à 1%
- 1 ml de Plasmagel
- 8 ml de NaCl .

Les 5 ml de TcO_4^{-99m} sont ajoutés directement et la préparation est laissée à reposer 1/2 heure.

Après centrifugation, le surnageant est éliminé et le culot globulaire remis en suspension .

Puis, la sphérocytose est provoquée :

. soit en mettant le sang à 49°5, 10 minutes seulement, le chromate la favorisant ,
. soit en plaçant le culot globulaire dans un milieu ACD 4 fois plus concentré que normalement .

Après incubation 10 minutes et recentrifugation, le culot globulaire est remis en suspension dans une solution ACD diluée normalement .

4°- Technique actuelle

Un volume de 20 ml de sang au départ, ne s'avère pas nécessaire pour effectuer une bonne étude morphologique et dynamique de la rate .

Un prélèvement de 8 ml de sang total sur 2ml d'ACD est suffisant . Après élimination du surnageant , le culot globulaire est de 4 ml . Il lui est ajouté :

- 0,5 ml de $MgCl_2$ à 1%
- 0,5 ml de Na_2CrO_4 à 1 % .

Laissé à incubation pendant 5 minutes, le culot reçoit 5 ml de TcO_4^{-99m} isotonique (environ 5 mCi) puis est mélangé et laissé à température ambiante pendant 20 minutes .

Après centrifugation à 1500 tours pendant 5 minutes, le culot globulaire reçoit 16 ml d'ACD qui assure une sphérocytose définitive en 5 minutes . De nouveau

une centrifugation très lente à 1500 tours permet d'éliminer l'ACD surnageant et le culot repris par du Na Cl isotonique est remis à son volume initial de 8 ml .

La solution est prête à être injectée .

Le rendement qui était de 60% avec le seul magnésium est de 90% avec les deux entraîneurs .

Cette technique donne aussi d'excellents résultats avec un volume de départ de 4 ml de sang total, mais il faut craindre, si le volume est trop réduit, d'obtenir une hétérogénéité de l'image .

Cette préparation demande 40 minutes, mais elle peut être plus rapide (25 minutes) si le rendement exigé importe peu devant le temps passé à effectuer le marquage .

La préparation faite rapidement présente un rendement de 60% avec les deux marqueurs .

5°- Technique à l'étude : adjonction de vitamine C .

- Elle s'inspire des travaux de ANGHILERI et coll. (18) qui, après avoir séparé le culot, ajoutent le marqueur et 100 microgrammes de chromate de sodium et après incubation ajoutent en plus 5 mg de vitamine C, pour réduire le Cr 6^+ en Cr^{3+} .

Ils provoquent une dénaturation par la chaleur.

- Au laboratoire :

Comme dans la technique habituelle après élimination du surnageant, le culot est repris ici par 0, 5 ml d'une solution de $MgCl_2$ à 1% seul et laissé à incuber 5 minutes.

Puis sont ajoutés 250 µg de Na_2CrO_4 + 2 mCi de TcO_4^{-99m} dans un volume de 5 ml, suivis d'une nouvelle incubation de 15 minutes .

C'est alors que 10 mg de vitamine C sont laissés au contact pendant 5 minutes .

Une centrifugation à basse vitesse 1500 tours permet d'éliminer le surnageant et le culot d'environ 4ml de sang est placé dans 16 ml d'ACD, pendant dix minutes .

Après une nouvelle centrifugation, le culot globulaire est remis dans une solution isotonique de ClNa à 9 ‰ pour un volume total final de 8 ml .

DISCUSSION DES MECANISMES DE FIXATION DU MARQUEUR DANS L'HEMATIE .

Le pertechnétate de Na 99m présente l'immense avantage d'être un ion très diffusible, mais malheureusement dans les deux sens . Entré dans l'hématie, il ne se fixe pas à l'intérieur du globule rouge et ressort très rapidement . L'injection d'un élément "passoire" est absolument impropre à toute étude physiologique splénique .

L'étain constitue un élément de fixation relais entre l'hémoglobine et le traceur Technétium . Beaucoup d'auteurs pensent que le chromate de sodium joue le même rôle . Le rôle du magnésium est plus complexe ; il interviendrait au niveau de la cinétique enzymatique de l'échange des ions entre l'extérieur et l'élément globulaire.

Son adjonction améliore le passage de l'élément entraîneur et du traceur (Na_2CrO_4 et TcO_4^{-99m}) diminuant ainsi les temps d'incubation et provoquant un meilleur rendement . Le magnésium utilisé seul, laisse fuir le TcO_4^{-99m} en quelques heures, mais permet de l'utiliser en association avec le traceur .

Le taux de fuite des traceurs Chromate-magnésium-Tc^{99m} hors du globule rouge est de 1 % par jour .

II - TECHNIQUES UTILISANT DES COLLOIDES

A / TECHNIQUE UTILISANT DU TECHNETIUM ^{99m} COLLOIDAL (Cf. trousse de préparation "kit" CEA ref. Tc) .

A 5 ml de solution de Tc^{99m} est ajouté :

- 0, 5 ml de thiosulfate de sodium
- 1 ml d'acide chlorhydrique .

Mettre au bain-marie à ébullition pendant 5 minutes . Après refroidissement le pH est ramené à 5 ou 5, 5 à l'aide de 4 ml de tampon citrate .

La teneur en TcO_4^- libre est inférieure à 5%.

B_/ TECHNIQUE UTILISANT L'INDIUM ^{113m} COLLOIDAL .

L'Indium^{113m} est un radio-élément nouveau et très intéressant pour les examens scintigraphiques . Lui aussi a une période très courte : 1, 7 heure ; son énergie est de 390 kev , avec absence d'émission β .

Il est le fils de ^{113}Sn dont la période est de 118 jours .

L'utilisation de la filiation ^{113}Sn - ^{113}In pour réaliser un générateur a été proposée par MAYER et ANDERSON (1960) et par STANG et RICHARDS (1964) à Brookhaven . STERN et coll. (1966) ont introduit cet isotope en médecine nucléaire .

Nous utilisons actuellement des générateurs de fabrication française (CEA, Indium 113-G-2) .

Le principe de la préparation est le suivant : l'hydroxyde de fer coprécipite l'hydroxyde d'Indium en présence de gélatine comme stabilisant . La solution alcaline (tris) précipite les hydroxydes et a un effet tampon sur le pH final .

L'examen est immédiat après l'injection de 1 mCi de la solution préparée .

L'inconvénient de ces techniques utilisant des colloïdes est qu'elles visualisent le foie et ne permettent pas toujours de voir la rate . En effet, c'est lors des scintigraphies hépatiques, dans les cas de cirrhose, que de belles images spléniques sont obtenues .

De plus, ces méthodes ne permettent pas l'exploration cinétique de la rate .

AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES DIFFERENTES TECHNIQUES

Après cette revue de produits et techniques utilisés, on peut tenter de faire un choix entre ceux-ci .

Caractéristiques des différents radio-éléments:

Elément	Période	Energie γ	Rayonnement β
^{51}Cr	27, 8 jours	325 Kev	pas
^{197}Hg	65 heures	191 Kev	pas
^{99m}Tc	6 heures	140 Kev	pas
^{113m}In	1, 7 heure	390 Kev	pas

Par ailleurs :

Produit	*Rendement de marquage des hématies*	*Inconvénient de la technique*	*avantages*
^{51}Cr	99 %	Aucun	Bon rendement
^{197}Hg B.M.H.P.	bon	Elimination rénale risque de surimpression rein gauche - rate	Simplicité de la technique
^{99m}Tc TcO_4^-	20 %	Le Tc ne reste que 15 mn dans le sphérocyte	Rapidité
" + Etain	98 à 99 %	Intoxication de l'hématie mal connue	Rapidité Bons résultats
" + $MgCl_2$	60 %	Longueur de la préparation 1 H 30' peu reproductible	Oligo-élément physiologique. Résultats + avec des hématies de donneurs universels O Rh^-.
^{99m}Tc Cr hexavalent	68 %	Préparation assez longue : 1 heure	Excellentes images
^{99m}Tc $MgCl_2$ + Cr	90 %	Aucun	Facilité, rapidité Excellentes images

Comparaison des différentes doses absorbées selon les différents produits pour chaque scintigraphie splénique :

Elément	Activité injectée pour 1 scintigraphie	Dose totale corps	Dose dans la rate pour l'act. injectée
^{51}Cr	200 µCi	0,1-2mRad/ µ Cie	600 mRad
197 Hg	200 µCi	0,08 - 02	200 mRad
^{99m}Tc	2000 µCi	0,01 - 0,02	60 mRad

Nous constatons que le rapport d'irradiation $^{51}Cr/Tc = 10/1$.

De plus, il est à noter l'irradiation rénale par le mercure 400 mRad .

Il semble évident de préférer les radio-indicateurs à courte période, permettant de renouveler fréquemment les examens pour suivre l'évolution de la maladie et d'effectuer ceux-ci chez des sujets jeunes .

Dans cet ordre d'idées, c'est donc le Tc et l'In qui doivent être recommandés . Mais en tenant compte du rendement de marquage, c'est très nettement le Tc qui présente les meilleures caractéristiques . De plus, la scintigraphie pratiquée à l'aide du Tc ne perturbe absolument pas l'examen de la durée de vie des hématies au Chrome 51, ni celui de l'activité myélopoïétique des organes au Fer 59 .

Perspectives d'avenir .

Deux nouveaux radio-éléments sont à l'étude et pourront donner des résultats satisfaisants dans cette exploration :

- le Rubidium Rb^{82}
- le Strontium Sr^{87m}

EXAMEN SCINTIGRAPHIQUE ET SES RESULTATS MORPHOLOGIQUES ET CINETIQUES

La technique habituellement utilisée , ainsi que nous l'avons vu , est absolument sans danger pour le malade et reproductible . La réinjection des sphérocytes marqués se fait sous la caméra à scintillation et nous obtenons à la fois l'image scintigraphique et l'étude dynamique de la séquestration splénique .

1°- Position du malade.

Le sujet est placé de façon à obtenir simultanément l'image scintigraphique de la cavité cardiaque, du lobe gauche du foie et de la rate en totalité .

Les scintigraphies seront donc effectuées sous plusieurs incidences et de façon à avoir le moins de perte de rayonnements possible .

Le décubitus dorsal permet d'obtenir la face antérieure .

Le décubitus latéral droit permet d'obtenir l'image scintigraphique la plus étendue ce qui correspond bien à sa disposition anatomique .

Une vue intéressante est la vue oblique antérieure gauche, réalisée, le malade étant en décubitus dorsal,

l'axe de la caméra faisant 45° avec le plan horizontal . Cela permet d'avoir la rate en totalité, ainsi que le foie et le cœur en perspective cavalière .

2°- Technique d'enregistrement.

a) Principe :

Comme pour toute scintigraphie d'organe, l'appareillage comprend un détecteur, un analyseur statique et dynamique .

Les informations recueillies sont d'abord traitées par un double codeur, présentées à une pré-mémoire qui régularise leur sortie dans le temps et soumises à une bande magnétique (16 pistes) solidaires d'une mémoire à 4096 canaux . Ceci permet de connaître l'évolution de la radioactivité en fonction du temps .

Parallèlement, une unité de visualisation est associée au bloc mémoire déjà cité : en conséquence, on peut voir se constituer l'image scintigraphique .

- Après un enregistrement en rapport avec la durée du phénomène étudié, il est possible en l'absence du malade de faire repasser la bande et donc de connaître "l'histoire du scintigramme" . Ceci est un grand avantage car cette méthode permet de retenir le sujet un minimum de temps et ensuite de travailler à l'étude de ses données le temps nécessaire .

- Il est également possible d'isoler sur ce scintigramme certaines aires et d'y étudier de la même façon l'évolution de la radioactivité en fonction du temps .

Les valeurs numériques concernant la région sélectionnée et elle seule, sont triées grâce à une matrice de conditionnement et leur étalement dans le temps assuré par un générateur horloge .

On isole, avec la matrice, une fois la scintigraphie terminée :

- une aire qui englobe la totalité de la rate,
- une autre qui comprend la pointe cardiaque ,
- une troisième qui correspond au lobe gauche du foie.

Le déroulement de la bande magnétique permet alors d'obtenir simultanément :

- la courbe de séquestration splénique,
- la courbe de décroissance de la radioactivité sanguine,
- la courbe de séquestration hépatique, quand elle existe .

b) L'examen proprement dit :

Le malade, légèrement vêtu, afin de permettre un repérage aisé, est placé sous le détecteur de la caméra à scintillation .

Pour aider au positionnement et faciliter l'interprétation des résultats, la connaissance du dossier médical est d'un précieux secours .

Les sphérocytes sont injectés, les informations sont alors transmises au sélecteur d'amplitude en X, Y, puis codées par le codeur d'amplitude . Celui- ci transforme les informations analogiques en numériques qui sont à la fois prises par l'enregistreur et en même temps stockées dans le bloc mémoire de 4096 canaux (64x 64) . Les informations sont aussi visualisées sur l'oscilloscope de l'unité de visualisation munie de deux potentiomètres (pour les sensibilités) supérieur et inférieur qui permettent d'effacer toute information étrangère à l'organe étudié et de mettre en évidence les zones plus ou moins actives .

L'image splénique est obtenue seule au bout de 10 minutes environ pour les sujets normaux; elle montre des contours nets .

Pour avoir un bon enregistrement, la durée totale de l'examen est d'environ 20 minutes .

On peut compléter l'examen par l'exploration oncométrique de la rate à l'aide de l'Adrénaline :l'injection

sous-cutanée de 1 mg d'Adrénaline entraîne une splénoconcentration qui se voit au maximum vers la 15ème minute sur l'écran de visualisation .

3°- Résultats .

a) Morphologiques

On obtient une image scintigraphique très exacte de la rate . La fixation du produit est bonne dans les cas normaux et la vitesse de fixation dépend de la nature chimique du produit utilisé et de l'état fonctionnel de l'organe . Suivant le degré d'altération du parenchyme, la captation des sphérocytes se fait plus ou moins rapidement .

De son intensité dépend le contraste de l'image scintigraphique .

La fixation se fait normalement d'une façon homogène au niveau de l'organe exploré .

A l'état pathologique, on peut distinguer soit une hyperfixation, soit une hypofixation, soit une amputation ou une lacune qui peuvent intéresser une partie ou la totalité de l'image scintigraphique .

On peut noter, tout simplement, une déformation des contours morphologiques .

Normalement, l'image splénique se projette en regard de D_{11}, D_{12} à la moitié supérieure de L_2 .

La rate normale se présente comme une ombre ovoïde à grand axe vertical .

Les différentes positions du sujet permettent d'avoir une vue de l'organe dans plusieurs dimensions , dans le but de visualiser éventuellement un manque ou une anomalie sur un plan autre que le plan focal de la caméra et de donner une meilleure morphologie de l'organe .

b) Cinétiques

Le scintigramme est l'expression visuelle de la fonction de séquestration des sphérocytes par la rate, ou plus exactement la captation des érythrocytes ayant perdu leur plasticité .

- Ces résultats sont obtenus en dehors de la présence du malade par le déroulement de la bande magnétique. Celle-ci, comme nous l'avons dit, permet d'avoir :

. la courbe de séquestration splénique,
. la courbe de décroissance de la radioactivité, sanguine,
. la courbe de séquestration hépatique .

Ces courbes sont repérées simultanément sur un deuxième écran de visualisation destiné à cet effet .

Des courbes obtenues, nous évaluons le T 1/2 correspondant à la captation des sphérocytes par la rate, qui est fonction à la fois du volume et de la nature du compartiment splénique .

La courbe sanguine montre deux parties distinctes, l'une relative surtout à la clearance splénique (compartiment I de la rate), l'autre qui correspond à l'activité du système réticulo-endothélial (foie , compartiment II de la rate et reste du système réticulo-endothélial) .

R_s étant la radio-activité sanguine obtenue par comptage au niveau du cœur :

$$R_s = A\left[\underbrace{e^{-K_1 (t_1 - t)}}_{\text{compartiment I de la rate}} + \underbrace{e^{-K_2 (t - t_1)}}_{\text{compartiment II de la rate}}\right] + \underbrace{Be^{-K_2 (t - t_1)}}_{\text{Foie et reste du système réticulo-endothélial}}$$

A partir du temps t_1 , le compartiment I de la rate est saturé (compartiment à vitesse de séquestration rapide) . La rate n'est alors plus représentée que par le compartiment II (à vitesse lente) .

Les courbes de stockage hépatique et splénique sont de la forme :

$$C\ (I - e^{-Kt}) .$$

Elles fournissent les compléments d'informations désirés.

Le compartiment II est à l'état physiologique très faible ; il montre sur la courbe de stockage splénique un plateau de captation alors que les splénomégalies ont une courbe dont le plateau ne s'établit pas . Elles présentent une courbe ascendante qui montre que la courbe de captation n'est pas mono-exponentielle .

On reporte point par point les courbes de radioactivité plasmatique , de séquestration splénique et hépatique sur papier semi-logarithmique (une courbe mono-exponentielle se traduisant alors par une droite) .

La courbe de radioactivité plasmatique se décompose en deux exponentielles de pente différente (A et B) (figures n°6, cas 1) .

L'extrapolation à l'origine de l'exponentielle B fournit T_3 1/2 : la demi-vie biologique du système constitué par le compartiment II de la rate, du foie et le reste du système réticulo-endothélial .

L'exponentielle A donne la clearance globale T_1 1/2 .

La soustraction point par point des droites A et B (A-B) permet d'obtenir T_2 1/2 correspondant au compartiment I de la rate .

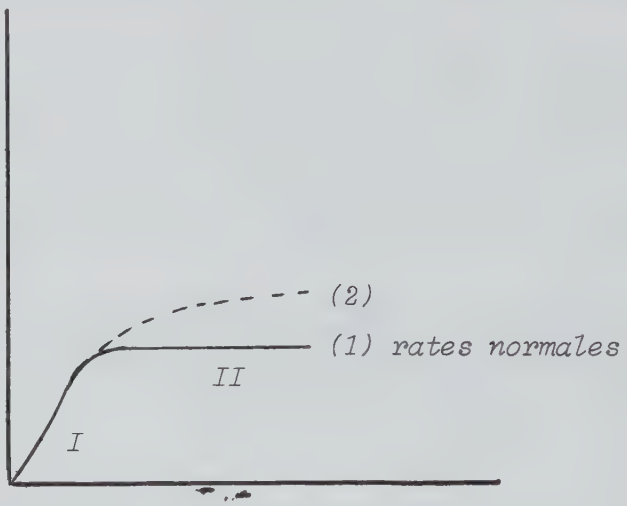
- Formation d'un pool ou compartiment CII dans la rate .

. A l'état de globules rouges marqués, la captation splénique est selon PRANKERD (19) un phénomène mono-exponentiel chez l'homme et bi-exponentiel chez le chat.

. A l'état de globules altérés, la captation du filtre splénique se fait en bi-exponentiel avec objectivation dans nos expériences de ce second compartiment qui provoque une courbe splénique légèrement ascendante .

Dans le cas d'une rate normale, ce compartiment II à vitesse de captation lente apparaît si petit que la courbe de "trappage" splénique est pratiquement en plateau .

Dans le cas des rates pathologiques dont la fonction de séquestration est augmentée, ce pool CII est objectivé et son volume est proportionnel à la pente de la courbe dec captation (II) (2) .



Dans une splénomégalie congestive, la courbe en plateau indique l'absence d'un compartiment CII important .

Ainsi, la naissance de CII est directement liée à l'histologie de l'organe et non à une augmentation de volume global de la rate .

La rate normale se présenterait sous forme de deux compartiments :

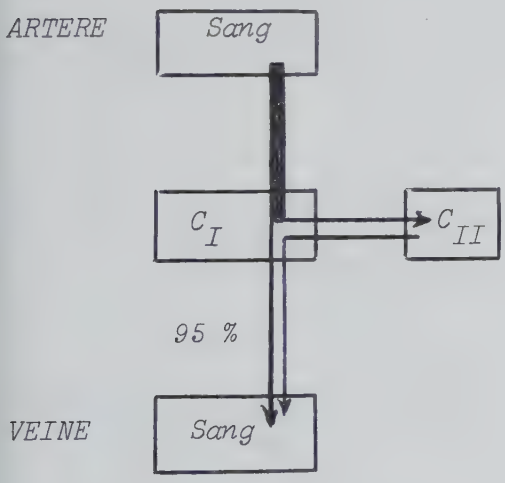
- l'un à échange rapide avec l'extérieur comprendrait : capillaires, sinusoïdes et lacs veineux placés en shunt .
- le deuxième, à échange lent est à la fois sinusal et extrasinusal ; il serait responsable de la destruction des éléments rouges dont le passage au travers des sinusoïdes ne serait pas assez rapide .

L'hypothèse la plus vraisemblable est la suivante:l'altération du globule rouge, entraîne son blocage

dans le sinusoïde qui ne lui donne plus la liberté d'un départ vers le pôle veineux et entraîne une stagnation dans l'espace sinusoïdal .

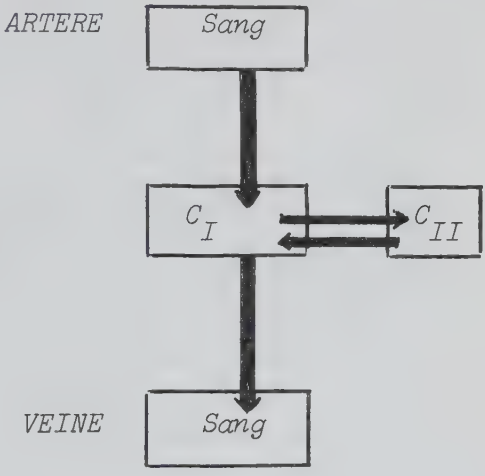
Cependant, le rôle qualitatif de la rate vis-à-vis des cellules anormales peut également jouer à l'égard des sphérocytes et contribuer à l'ouverture du deuxième compartiment .

Globule rouge normal et rate normale



1

Sphérocyte ou globule rouge altéré et rate normale



2

Dans le cas (1) C_I est un compartiment ouvert à débit légèrement ralenti par rapport à la vitesse circulatoire normale (shunt) . La courbe de disparition des globules rouges du sang est mono-exponentielle, le seul échange se faisant au niveau de C_I .

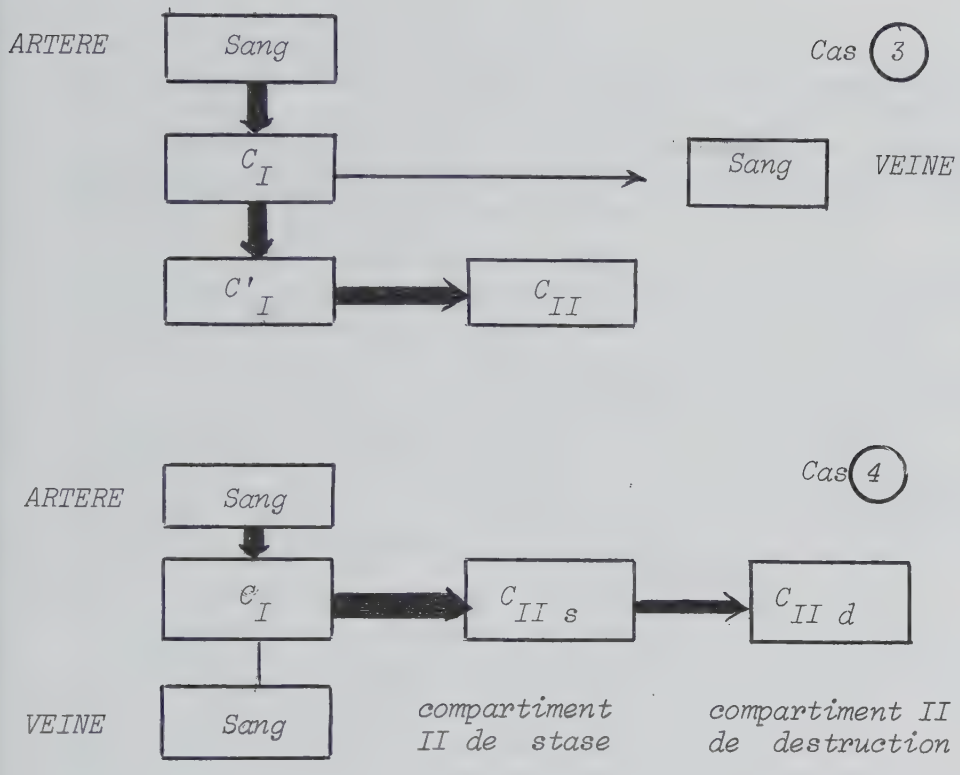
Dans le cas (2) les premiers sphérocytes ferment C_I en faisant obstacle dans les fins canaux sinusoïdes car altérés, ces globules rouges n'ont plus la plasticité nécessaire , pour faire passer un corps de 5 à 7 µ dans un tubule de 1 à 2 µ de diamètre . Ils constituent ainsi un compartiment de stase . Tous les globules rouges qui arrivent ensuite se heurtent au barrage, restent en amont et passent dans C_{II} avec la vitesse d'échange propre à ce pool .

Cette fuite de globules de C_I vers C_{II} est compensée par une entrée équivalente d'érythrocytes dans C_I . Cette entrée est ressentie au niveau de la courbe de décroissance sanguine par une deuxième pente en semi-logarithmique, dont la période est plus longue .

Dans les cas pathologiques, le compartiment C_{II} s'objective plus largement et sa situation anatomique serait :

- soit un lac veineux intra-sinusoïdal profond qui s'ouvre seulement après que les globules rouges soient passés dans C_I (cas 3) .
- soit un secteur d'attente sinusoïdal provoquant un dédoublement de C_{II} en un secteur de stase par augmentation du nombre des cellules réticulohistiocytaires et un secteur de destruction (cas 4) .

La sensibilité de l'examen ne nous permet pas d'objectiver le compartiment II de destruction qui provoquerait une troisième exponentielle .



Conséquences de la formation de CII .

L'élargissement du pool de stase en privant l'érythrocyte d'oxygène, de glucose et d'ATP qui sont pris par les cellules réticulo-endothéliales spléniques, provoque des changements métaboliques du globule rouge .

Celui-ci, normal à l'entrée, verra à la sortie de ce compartiment sa fragilité osmotique augmentée . (EMERSON-MOTULSKY) ainsi que sa fragilité mécanique.

L'hématie a laissé entrer dans son économie plus de potassium K^+ et sortir plus de sodium Na^+ . La cellule a vieilli pendant la stase et sa destruction se fera ailleurs . Le compartiment C_{II} objectivé par la stase des sphérocytes est alors responsable de l'hémolyse des érythrocytes même si elle ne se fait pas dans la rate .

La rate jouerait donc le rôle d'un organe de vieillissement accéléré et ne serait responsable qu' en partie de la mort des globules rouges par séquestration et destruction . Son volume étant limité, elle en détruirait une certaine partie en dehors de son parenchyme par stase circulatoire .

Ainsi, la séquestration splénique, étudiée lors d'une durée de vie des hématies marquées au Chrome 51 est indiquée par une courbe en plateau avec un rapport de séquestration rate sur cœur de l'ordre de 2, c'est-à-dire sus-normal, alors qu'une grosse rate "hémolytique" n'a pas un rapport beaucoup plus élevé . Ceci montre qu'à l'étude au Chrome 51, le compteur externe mesure la stase des globules rouges et non l'importance de leur destruction . Une demi-vie très abaissée, dans ce cas, montrera la fragilisation provoquée par cette splénomégalie .

La splénectomie se montrera efficace malgré un rapport bas de "séquestration" car le compartiment C_{II} de cette rate sera objectivé par notre étude dynamique aux sphérocytes marqués .

Le deuxième compartiment C_{II} est négligeable dans le cas normal, ainsi que nous l'avons déjà dit car il laisse entrer et sortir les éléments figurés ; dans certains cas pathologiques, il se ferme et augmente de volume pour accélérer la destruction des éléments sanguins .

Après une injection de plaquettes marquées, la radioactivité augmente au niveau de la rate, les thrombocytes remplissent ce compartiment II pour ressortir ensuite .

JANDL et ASTER (20) ont calculé que si le flux sanguin splénique est égal à 5% du débit cardiaque par minute et qu'il faut 4 minutes pour traverser la rate, 20% de la totalité des plaquettes sont dans la rate . Quand le compartiment C_{II} est augmenté de volume et que le flux sanguin splénique est de trois fois supérieur à la normale (c'est-à-dire 15% au lieu de 5%) et plus lent, 5 minutes par exemple, 75% des plaquettes circulantes se trouvent dans la rate .

L'hypersplénisme ne serait plus sous la dépendance de facteurs humoraux spléniques (DAMESCHECK) mais la conséquence d'une formation de C_{II} avec augmentation de volume . Dans ce cas, la splénectomie aurait deux résultats : diminuer la lyse des éléments figurés et éliminer la cause de "l'hypersplénisme" .

La rate normale porte dans C_{II} , jusqu'à 25% des plaquettes circulantes, 30% de la population lymphocytaire, peu de granulocytes et de globules rouges .

Dans la rate pathologique, tous les éléments figurés sont pris dans C_{II} créant une "pancytopénie périphérique" de privation .

Selon NAJEAN (21) (22) le volume du compartiment II peut être calculé en effectuant deux mesures du volume sanguin avec des hématies marquées au chrome 51.

- La première, faite 15 minutes après l'injection des globules rouges marqués, donne le volume sanguin V_1 mobilisable . Il correspond au secteur circulant dont fait partie le compartiment I de la rate .

- La deuxième, faite 24 heures après l'injection , donne le volume mobilisable V_2 . V_2 est inférieur à V_1 . Il correspond au volume restant après ouverture du compartiment II de la rate . Donc $V_1 - V_2$ représente le volume sanguin resté dans le compartiment II et correspondant aux lacs veineux profonds . La mobilisation de ce volume sanguin $V_1 - V_2$ n'existe que dans certains cas pathologiques de grosses rates qui ont aussi une cinétique de captation différente d'une rate normale .

EXPLORATION ONCOMETRIQUE DE LA RATE

La rate est douée de contractilité, elle constitue une balance physiologique, sous l'effet des différents stimuli comme l'effort physique, l'émotion ou les hémorragies .

Les globules rouges situés dans le premier compartiment c'est-à-dire les sinus sont mobilisables sous l'action de l'Adrénaline .

L'injection sous-cutanée de 1mg d'Adrénaline faite au cours de l'examen, sous surveillance médicale et lorsqu'il n'y a pas de contre-indications par ailleurs, est suivie d'une splénoconcentration qui se visualise tant sur le plan morphologique que sur le plan cinétique .

Sur l'écran de visualisation, l'image scintigraphique obtenue alors est plus petite que la première, ce phénomène étant maximum à la quinzième minute après l'injection .

De plus, la courbe d'épuration sanguine des globules rouges montre un pic secondaire dès la cinquième minute après l'injection . La courbe splénique présente, quant à elle, une diminution de la hauteur du plateau.

L'activité restante dans la rate après splénocontraction correspond aux globules rouges du compartiment I, qui n'ont pas été chassés et aux globules rouges pris dans le compartiment II qui ne sont plus mobilisables.

Cette épreuve permet facilement de différencier une splénomégalie de stase d'une splénomégalie fibreuse .

Le test à l'Adrénaline sera largement positif dans le cas d'une maladie de Vaquez par exemple, et faiblement positif ou même négatif dans le cas d'une splénomégalie myéloïde .

Il est positif dans le cas de la rate normale .

Dans le cas d'un réticulo-sarcome avec cellules réticulaires, trouvées dans la ponction de la rate, le test est négatif .

DISCUSSION

L'augmentation de l'hématocrite et de la numération des globules rouges après splénocontraction peut être le résultat de deux mécanismes :

- soit une chasse splénique des globules rouges contenus dans la rate,
- soit une hémoconcentration relative, par fuite du plasma hors du secteur vasculaire .

Nous pencherons pour la deuxième solution pour les deux raisons suivantes :

1°- le volume sanguin dans la rate à l'état normal est faible 20 à 30 ml . Ceci permet de faire une scintigraphie splénique avec un volume faible de sphérocytes marqués : 4 ml . En effet, si le volume splénique était plus important, les sphérocytes trop dilués ne pourraient nous donner une image homogène de l'organe .

2°- Après spléno-contraction, la courbe sanguine montre un pic supérieur à celui de l'injection . Seuls peuvent être mobilisés les globules rouges spléniques marqués . Or, toutes ces cellules ne sont pas mobilisables par la spléno-contraction car un certain pourcentage reste dans les sinus profonds du compartiment II, de la rate. Ainsi en témoigne le scintigramme pris 15 minutes après l'injection d'Adrénaline montrant une image diffuse .

Le relargage, en partie, des globules rouges marqués, devrait donc nous donner dans le sang un pic de hauteur inférieur à celui correspondant au passage primaire de ces cellules au niveau cardiaque .

Le pic II plus important retrouvé est le témoin d'une hémo-concentration par diminution du volume plasmatique circulant .

RESULTATS CLINIQUES

La scintigraphie splénique permet d'étudier la topographie , les dimensions, la morphologie et la structure de la rate .

Scintigraphie de la rate
108 cas

Nombre de cas	Résultats
40	Rate normale
22	Cirrhose
5	Polyglobulie
23	Splénomégalies d'origines diverses
5	Leucémie myéloïde chronique
2	Leucémie lymphoïde
2	Kyste hydatique intra-splénique
6	Maladie de Hodgkin
1	Situs inversus
1	Examen après ablation de la rate
1	Asplénie

A/ LA RATE NORMALE (cf. cas 1)

1°- Morphologie.

L'image scintigraphique est variable .

Généralement, elle se présente comme une ombre piriforme à grosse extrémité inférieure .

Elle est plus allongée de profil que de face . L'image est homogène .

Il existe différentes variantes morphologiques:

- rate globuleuse,
- rate en équerre,
- rate en banane,
- rate en fer à cheval (visible à l'intervention chirurgicale ultérieure) . Communication du 24/2/71 S. anatomo-clinique (fig. 1) .

2°- Cinétique.

Normalement dans les 6 à 10 minutes suivant l'injection 50% de la radioactivité, donc des cellules marquées sont éliminées du sang . Après 30 minutes, la radioactivité sanguine est de 10% de la dose initiale .

Dans un système de coordonnées semi-logarithmiques, la courbe sanguine d'élimination se décompose en deux droites .

70 à 80% de la radioactivité injectée sont extraites du sang avec une période de 6 minutes environ .

Le reste l'est avec une période plus longue, 30 minutes environ .

La période de la composante rapide de la courbe de décroissance de la radio-activité sanguine est identique à celle de l'accumulation de la radioactivité dans la rate (courbe de séquestration splénique) (fig. 2) .

On obtient donc les renseignements suivants :

T_1 1/2 total 6 à 8 minutes

T_2 1/2 rate compris entre 3 minutes 30 et 5 minutes (compartiment I) .

T_3 1/2 S.R.E. + compartiment II 25 à 35 minutes .

Le débit-minute splénique est calculable par la formule :

$$D = \frac{0,693}{T_2\ 1/2\ \text{rate}} \times \text{volume sanguin}$$

$$\text{soit} \quad D = \frac{0,693}{4} \times 5000\ \text{cc} \simeq 800\ \text{ml}$$

Normalement D est comris entre 600 et 800 ml/minute .

Et le rapport $\rho = \frac{S.R.E.}{T}$ = est de 30 à 40 %

La courbe de séquestration splénique est en plateau .

L'exploration oncométrique montre une rate contractile .

B/ LES RATES PATHOLOGIQUES

1°- Morphologie

- La scintigraphie permet de découvrir des anomalies topographiques :

  . situs inversus
  . asplénie congénitale
  . rates surnuméraires (mises surtout en évidence après splénectomie) .

- Elle permet de déceler les splénomégalies non perçues cliniquement .

En effet, il existe un rapport étroit entre la superficie de l'image scintigraphique et le volume de la rate . Et lorsque le volume augmente, on a un accroissement proportionnel de la superficie .

Ainsi, FISCHER a établi un nomogramme déterminant le poids de la rate à partir de la superficie du scintigramme (1) .

Personnellement, nous ne l'avons pas fait , mais des splénomégalies découvertes par l'examen scintigraphique ont ensuite été confirmées lors de la splénectomie .

L'examen,sans danger,peut être répété et permet de suivre l'évolution des syndromes pathologiques, par exemple myéloprolifératifs .

A l'inverse, elle permet d'affirmer l'absence de grosses rates dans certains syndromes où il est intéressant de savoir s'ils s'accompagnent ou non de splénomégalies :par exemple leucémies myéloïdes et surtout dans la maladie de Hodgkin où le traitement par cobalthérapie dépend de l'intégrité des organes lymphoïdes en particulier de l'absence de splénomégalie .

- Par ailleurs, c'est une excellente méthode pour l'étude de la structure de la rate , montrant son intégrité ou au contraire la présence d'encoches au niveau des bords lacunes et même amputations par exemple dans la maladie de Hodgkin, kyste hydatique, tumeurs, ou infarctus splénique .

- Enfin elle a un rôle très important dans le diagnostic différentiel de masse de l'hypochondre gauche, permettant d'affirmer ou d'infirmer la nature splénique .

2°- Cinétique .

Plusieurs cas sont à examiner :

- les rates à séquestration faible :
  . avec volume normal
  . ou volume augmenté : splénomégalie (S. M.)
- les rates à séquestration forte :
  . avec volume normal
  . ou volume augmenté S. M.
- cas particulier des sujets splénectomisés :

a) Splénomégalies à séquestration faible (cf. cas 2) .

La captation des sphérocytes est rapide :

T_1 1/2 est de l'ordre de 5 minutes
T_2 1/2 est de l'ordre de 2 minutes 30
T_3 1/2 est de l'ordre de 40 à 60 minutes environ
ρ est environ abaissé à 20 % .

b) Les rates hyper-séquestrantes (cf. cas 3) (avec splénomégalies) (fig. 3) (4 en bas) (fig. 5)

La courbe de décroissance de la radioactivité sanguine donne les résultats suivants :

T_1 1/2 est de l'ordre de 5 minutes
T_2 1/2 est diminué de l'ordre de 2 à 3 minutes
T_3 1/2 est à 25 minutes
ρ est de 40 % .

Le débit minute de la rate est supérieur à un litre .

La clearance des sphérocytes par la rate est augmentée .

La courbe de séquestration splénique n'est plus en plateau .

Elle est continuellement ascendante et rend compte d'un remplissage à dynamique plus lente du compartiment II . Au niveau du système réticulo-endothélial et du foie, la captation est beaucoup plus faible que normalement . L'exploration oncométrique montre ici une rate contractile .

Ces résultats sont trouvés par exemple dans :

- les polyglobulies primitives (la rate dans ce cas augmente sa séquestration afin de compenser le nombre excessif des hématies circulantes) ,
- les anémies avec anticorps (par captation splénique), par fragilisation globulaire à cause externe ou interne,
- maladie de Vaquez.

c) Les rates hyposéquestrantes (avec volume circulatoire diminué) (cf. cas5) (fig. 4 en haut).

Les valeurs obtenues par la courbe sanguine sont les suivantes :

T_1 1/2 est de l'ordre de 20 minutes .
T_2 1/2 est augmenté de l'ordre de 7 à 10 mn
T_3 1/2 varie entre 45 et 50 minutes .
ρ est augmenté à 50-60% .

Le débit-minute de la rate est de 400 à 500 ml/mn .

La clearance des sphérocytes par la rate est donc diminuée .

La courbe de séquestration splénique présente un plateau ; le compartiment II de diffusion lente ne s'objective pas . Il est de très faible volume .

Le compartiment I est diminué de volume car le tissu normal est envahi par un tissu prolifératif non fonctionnel . L'hyposéquestration splénique est compensée par le S. R. E. autre que la rate .

L'exploration oncométrique montre une rate peu contractile .

Ceci est le cas par exemple :

- dans les leucoses myéloïdes chroniques qui sont accompagnées d'une image scintigraphique à bords irréguliers .

On constate une réduction du compartiment I splénique, au niveau duquel la pulpe rouge a été remplacée par un tissu myéloïde .

Ces résultats sont trouvés dans :

- les leucoses lymphoïdes,
- la maladie de Hodgkin avec plages hypofixantes sur l'image scintigraphique,
- réticulo-sarcome,
- tumeurs, tuberculose,

et tous les cas où le parenchyme splénique est bouleversé par :

. la prolifération d'un tissu envahissant pathologique,
. par un infarctus,
. par une nécrose .

Les plages de non fixation s'extériorisent alors sur l'image scintigraphique .

Dans le cas particulier des cirrhoses
(cf. cas 6)

Une mauvaise séquestration splénique est associée à une séquestration hépatique en dents de scie, image du désordre circulatoire .

Les valeurs sont les suivantes :

T_1 1/2 est de l'ordre de 20 minutes
T_2 1/2 est de 6 à 8 minutes
T_3 1/2 est de 35 minutes avec
ρ à 40 %

et un débit splénique diminué à 3 à 400 ml/mn .

La courbe de séquestration splénique présente un plateau en dents de scie .

La clearance des sphérocytes par la rate est diminuée, du fait de l'hypertension portale . Les sphérocytes stagnent au niveau du foie . Certains sont séquestrés, mais d'autres sont relargués et repris par la rate .

CAS D'EXCLUSION

Dans des cas exceptionnellement rares, l'architecture splénique peut être entièrement modifiée . La rate perd alors son pouvoir de séquestration et la scintigraphie devient impossible .

Des cas d'exclusion sont observés dans :

- les thromboses de l'artère splénique,
- les anémies falciformes par l'hémoglobinose S avec infarctus splénique .

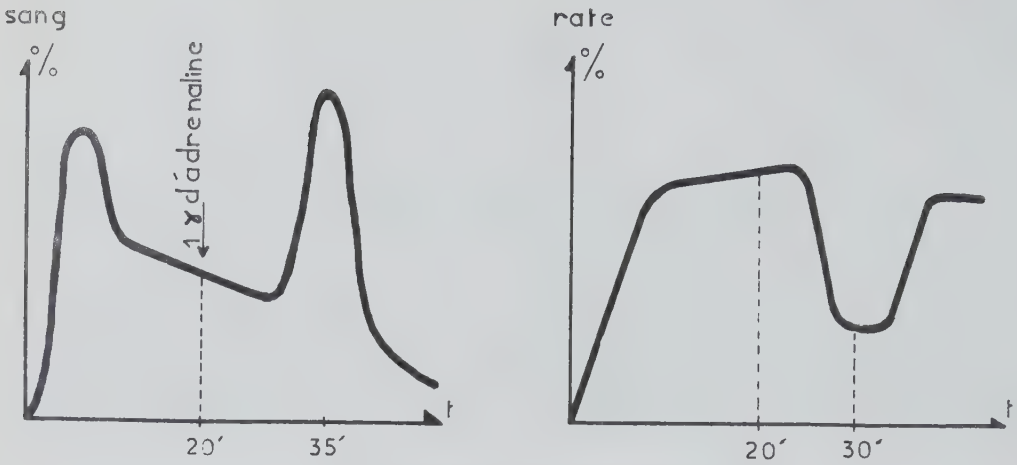
d) Chez les sujets splénectomisés

Sur le scintigramme, parfois est mis en évidence l'existence de rates surnuméraires .

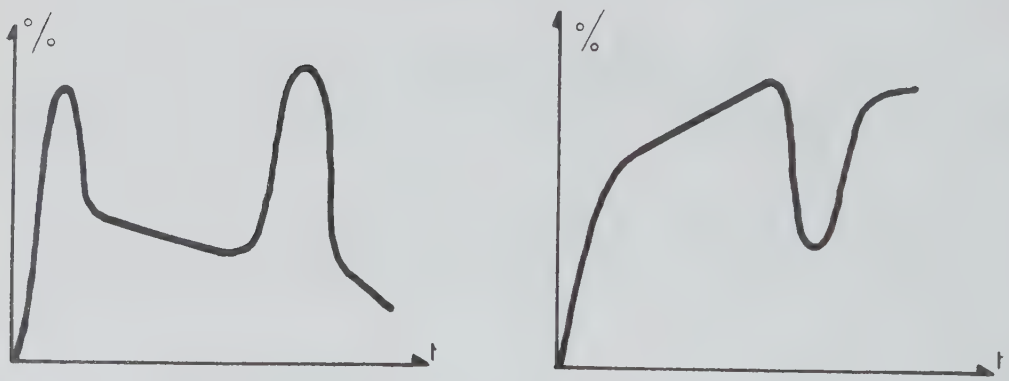
La décroissance des sphérocytes dans le sang est très lente 70-100 minutes au lieu de 7-8 . La courbe est modifiée par la disparition de la composante spécifique de la rate ; elle présente un caractère monoexponentiel .

Ceci montre bien que :

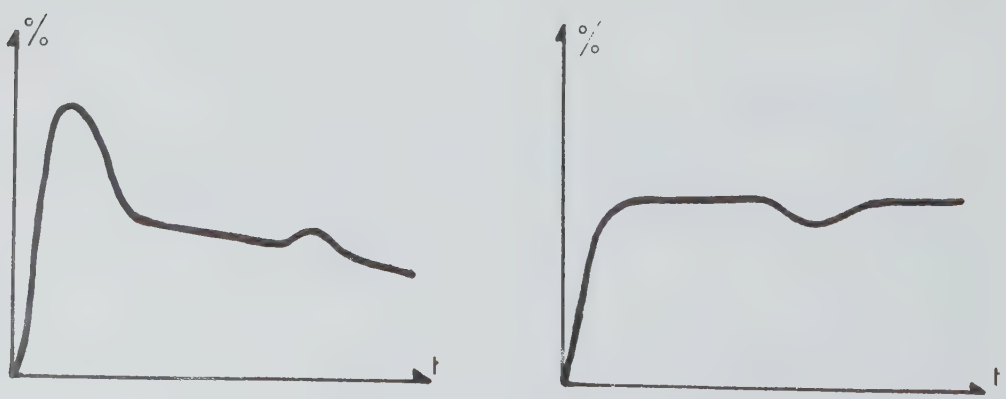
- la séquestration des hématies fragilisées ne se fait que par la rate,
- la vitesse et le degré de stockage dépendent essentiellement de la structure histologique de la rate .
- cette fonction n'est pas transmissible à d'autres organes.



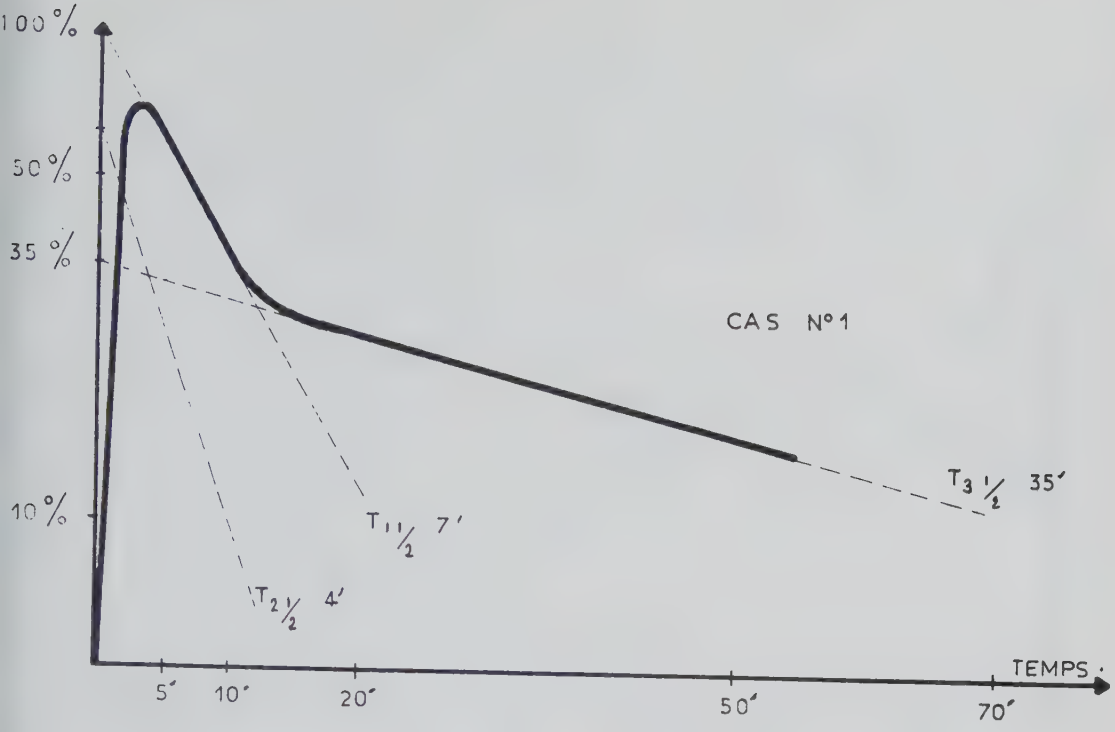
RATE NORMALE CONTRACTILE

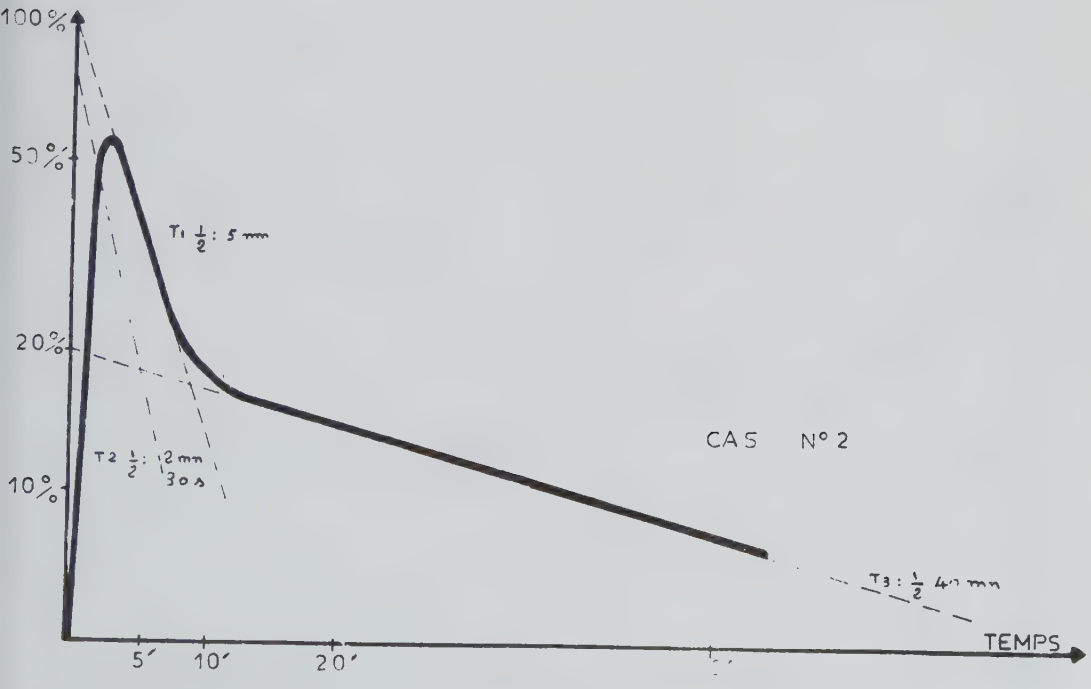


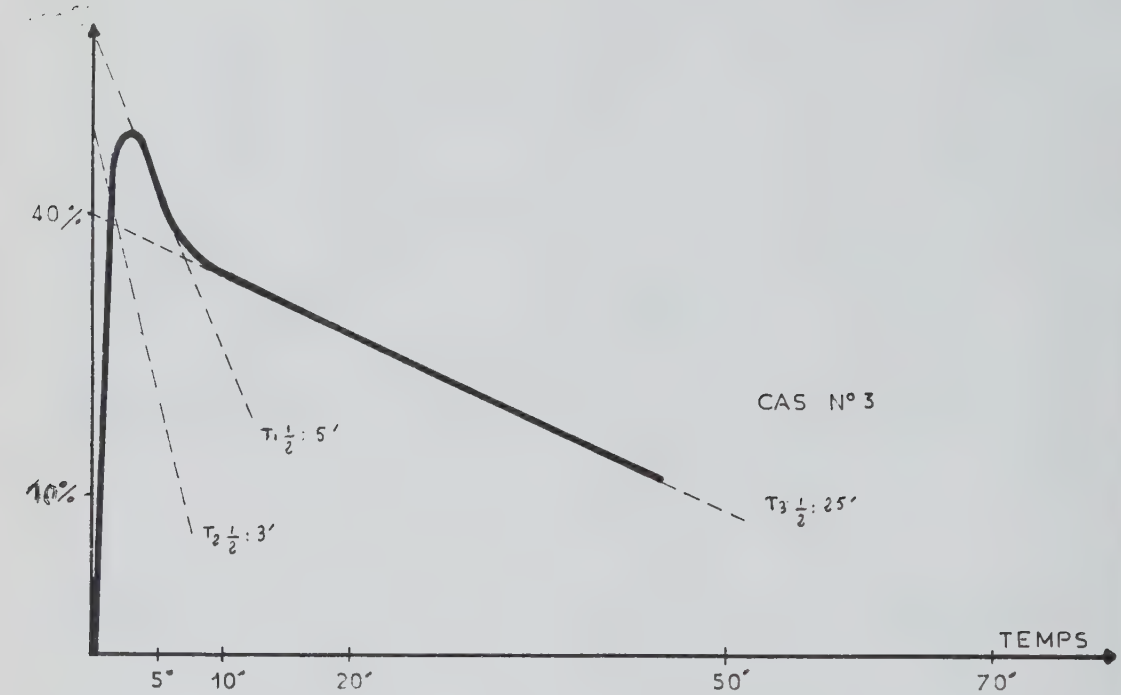
RATE CONTRACTILE ex : VAQUEZ

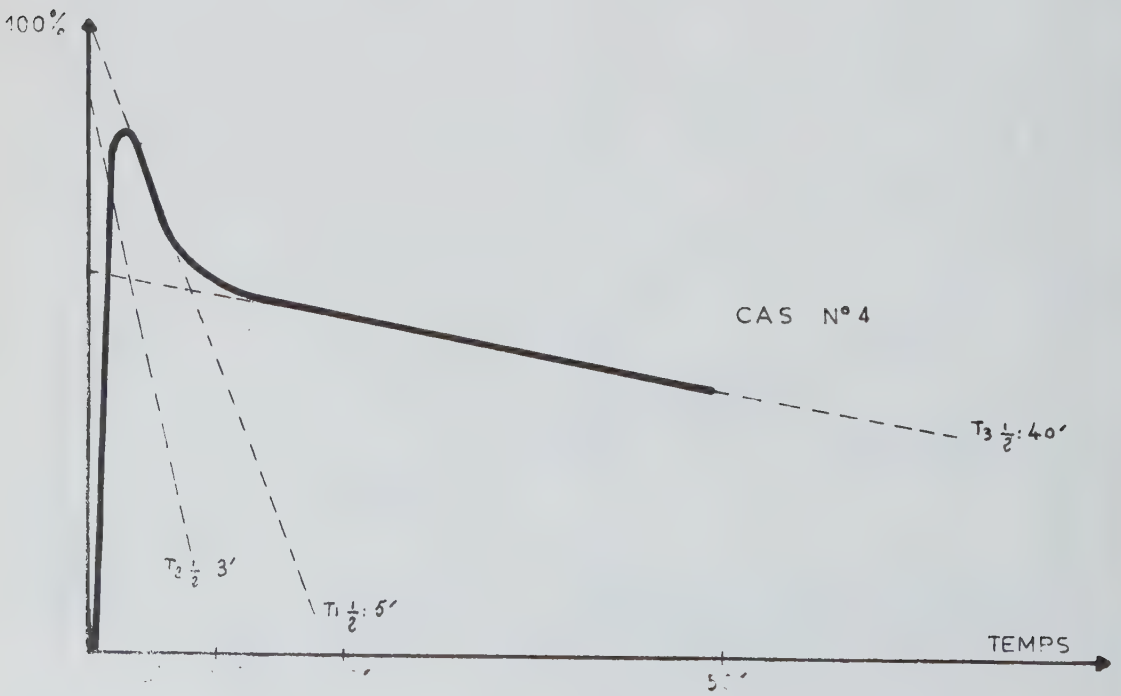


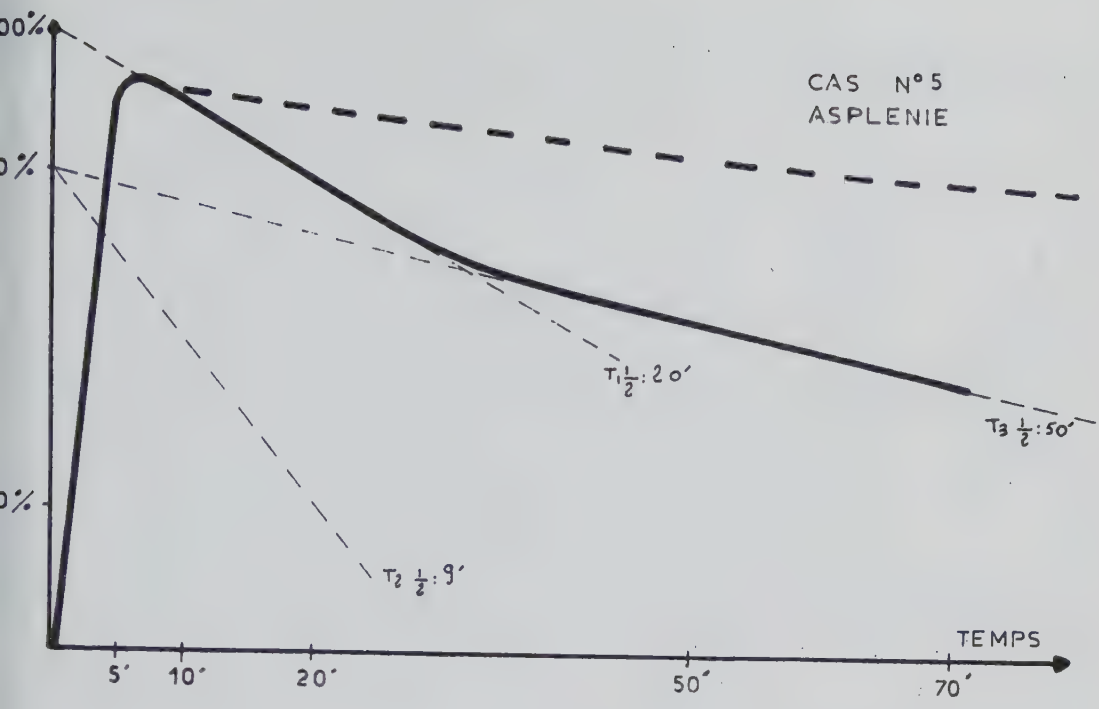
RATE FIBREUSE ex. : SPLENOMEGALIE MYELOÏDE


100 %
50 %
35 %
10 %
CAS N° 1
T3 1/2 35'
T1 1/2 7'
T2 1/2 4'
TEMPS
5'
10'
20'
50'
70'


100%
50%
20%
10%
T1 1/2 : 5 mn
T2 1/2 : 2 mn 30 s
CAS N° 2
T3 : 1/2 4 mn
TEMPS
5'
10'
20'


40 %
10%
CAS N° 3
$T_1 \frac{1}{2}$: 5'
$T_2 \frac{1}{2}$: 3'
$T_3 \frac{1}{2}$: 25'
TEMPS
5'
10'
20'
50'
70'


100 %
CAS N° 4
$T_3 \frac{1}{2}$: 40'
$T_2 \frac{1}{2}$ 3'
$T_1 \frac{1}{2}$: 5'
TEMPS


CAS N° 5
ASPLENIE
T1 1/2 : 20'
T3 1/2 : 50'
T2 1/2 : 9'
TEMPS
5'
10'
20'
50'
70'

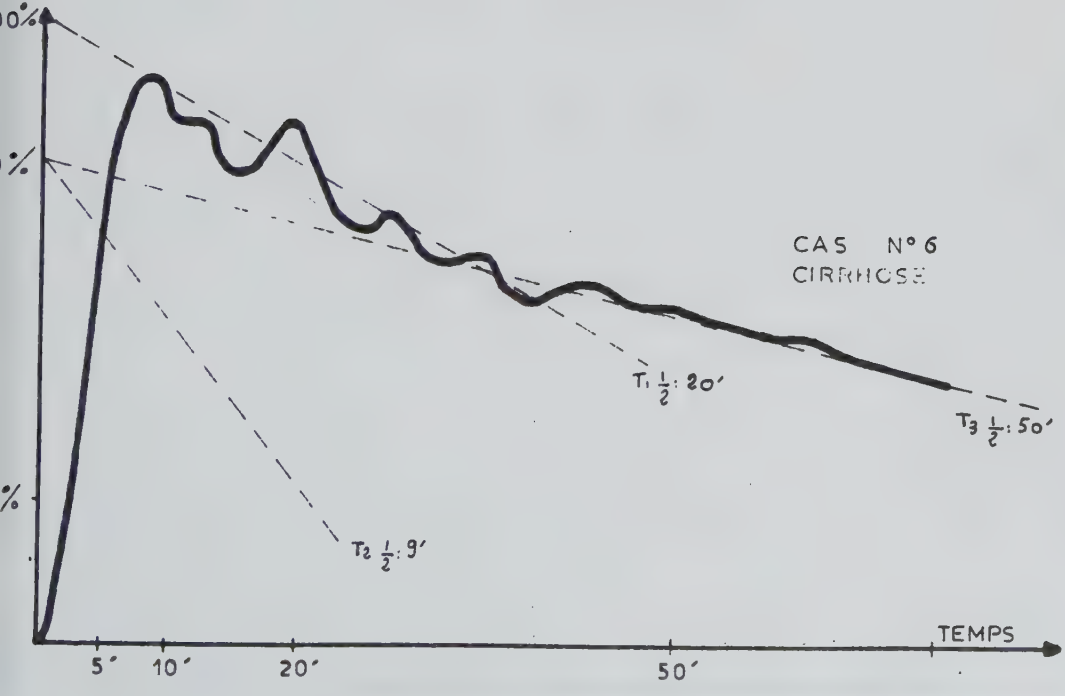

CAS N° 6
CIRRHOSE
T1 1/2 : 20'
T3 1/2 : 50'
T2 1/2 : 9'
TEMPS
5'
10'
20'
50'

TABLEAU RECAPITULATIF

Volume circulatoire	*Volume de la rate*	*Séquestration*	C_I	C_{II}	*Courbe splénique*	T_2	T_3	$\rho = \frac{SRE}{T}$	*Contractibilité*	*Quelques principaux diagnostics*
1 normal	normal	normale	No	No	En plateau	4 mn rate C_I	35 mn S R E $+C_{II}$	30 %	contractile	
2 normal	↑S.M.	faible	↑	No	En plateau	2,30 mn	40 mn	20 %	faible (rate congestive	*Hémolyses intra-vasculaires* - par diminution du G.6.P.D. - toxiques - infectieuses - parasitaires *Nombreuses hémolyses extravasculaires ou mixtes* - Thalassémie - la plupart des anémies avec auto-anticorps - enzymopathies diverses(déficit en pyruvatekinase) *Congestives*
3 normal	↑S.M.	forte	↑	↑	Ascendante	2 mn	25 mn	40 % rate ↑	contractile	Polyglobulies primitives. Maladie de Vaquez Sphérocytose. Elliptocytose. Anémie hémolytique auto-immune (IgG)
4 ↑	No	forte	↑	No	En plateau	2 mn	40 mn	30 %	contractile	Rates réactionnelles
5 ↓ exclusion	↑S.M. No	faible	↓	↓ou No	En plateau	10mn	50 mn	50 % S.E.R ↑	non contractile	Leucémies et réticulopathies Tumeurs spléniques diverses Tuberculose de la rate Dyslipoïdose,syndrome de surcharge Drépanocytose et maladie d'Osler
6 - Cas particulier de la cirrhose avec sclérose	No ou faiblement	faible	↓	No	En dents de scie	8 mn	35 mn	40 %	peu contractile	

CONCLUSION

La scintigraphie splénique au Technétium^{99m} permet :

- de pouvoir reproduire fidèlement la forme, la position les dimensions de la rate .
- d'étudier de façon dynamique le fonctionnement splénique dans ses différents compartiments , à partir d'un document scintigraphique unique obtenu rapidement après l'injection des sphérocytes .

La vitesse de décroissance de la radioactivité sanguine est en rapport étroit avec l'architecture histologique de la rate .

L'analyse du processus de captation fournit des renseignements sur la capacité de séquestration et représente, un test d'exploration fonctionnelle de la rate.

Souvent, mieux que l'exploration par les globules rouges marqués au Cr-51, elle permet d'assurer la présence d'une rate anormalement séquestrante et de pouvoir en conséquence poser l'indication d'une splénectomie .

R E F E R E N C E S

1. FISCHER J. - La splénoscintigraphie et l'exploration fonctionnelle de la rate. VIIè Table Ronde d'"Exploration fonctionnelle sur les isotopes radio-actifs" (1-3 avril 1965). Annales Médicales de Nancy. N° spécial. Avril 1967.

2. HARRIS I.M., & Coll. - The relation ship of abnormal red cells to the normal spleen. Clin. Sci., 1957, vol. 16, 223.

3. PARMENTIER G., ASKIENAZY S. - Scintigraphie hépatique et splénique, "Les isotopes, applications bio-cliniques". L'Expansion Ed., Paris, 1967, 83-114.

4. SCHMID - SCHONBEIN H. - Hemorheological aspects of splenic function. In : K. LENNERT und D. HARMS (Editores). Die Milz/The spleen ; Springer - Verlag ; Berlin, Heidelberg, New-York, 1970, 67-79.

5. GONGORA R. & Coll. - La scintigraphie splénique. Sem. Hôp. Paris, 1966, 42, 1452.

6. WINKELMAN J.W., WAGNER H.N. JR, Mc AFEE J.G., MOZLEY J.M. Visualization of the spleen in man by radioisotope scanning. Radiology, 1960, 75, 465.

7. JAMMET H., GONGORA R., BILSKI-PASQUIER G., DUHAMEL G., MARCHAL G. - L'autogammagraphie splénique. Sem. Hôpit. Paris, 1962, 38, 1047.

8. HORST W., SCHNEIDER C., VILLANUEVA-MEYER H. - Die Szintigraphie Darstellung der Milz mit ^{51}Cr markierten, wärmegeschädigten roten Blutzellen und Untersuchungen über die quantitative verteilung des Cr^{51} im Organismus ; Radio Isotope inder Hämatologie, 249, Friedrich-karl Schattauer, Stuttgart, 1963.

9. ZUM WINKEL K., KLUGE A. - Szintigraphie und Funktionsprüfung der Milz mit alterierten Erythrozyten. Radio-Isotope in der Hämatologie, 239, Friedrich Karl Schattauer, Stuttgart, 1963.

10. FISCHER J. - Klinik und Diagnostik der MilzerkranKungen.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 1963, 798.
J.F. BERGMANN, München, 1963.

11. FISCHER J., WOLF R. - Résultats de l'application clinique de la scintigraphie de la rate dans 500 cas. Possibilités et limites.
Medical Radioosotope scanning, vol. II, Vienna 1964, 337, I.A.E.A.

12. SCHMITT F.R. - GröBe und funktion der Milz bei der chronisch-myeloischen Leukämie und Myelofibrose. Inaug. - Diss. Mainz, 1970.

13. WAGNER H.N. & Coll. - 1-mercuri, 2-hydroxy propane (M.H.P.) : a new pharmaceutical for vizualization of the spleen by radioisotope scanning.
Arch. Int. Med, 1964, 113, 696.

14. FISCHER J., WOLF R., LEON A. - Technetium - 99 m as a label for erythrocytes.
J. Nucl. Med., 1967 a, 8, 229.

15. FISCHER J., WOLF R., LEON A. - Milzszintigraphie mit 99 m Tc - markierten, wärmealterierten Erythrocyten. Fort - schr. Röntgenstr., 1967 b, 106, 51.

16. MORCELLET J.L., BLANCHET C., LE MIGNANT A. - Traceurs étain - Technetium 99^{m} utilisables pour les cartographies du foie, des reins et de la rate.
Spll. au bulletin d'information, A.T.E.N., 1969, 4, 15, 20-24.

17. BLANQUET J., MORETTI J.L. & Coll. - Communications personnelles.

18. ANGHILERI L.J., JONG LEE, ESTHER MILLER. - The $99^{m}Tc$ Labeling of Erythrocytes.
Journal of nuclear medicine, 11, 9, 1970, 530-533.

19. PRANKERD T.A.J. - The spleen and anaemia.
Brit. Med. J., 1963, 2, 517.

20. JANDL J.H., ASTER R.H. - Increased splenic pooling and the pathogenesis of hypersplenism.
Amer. J. Med. Sci, N.S., 253, 383, 1967.

21. NAJEAN. - Hémostase.
1964, 4, 117.

22. NAJEAN Y., DRESCH C. - Diagnostic rapide de l'érythropoïèse extra-médullaire par enregistrement continu de l'activité osseuse, hépatique et splénique après injection de radio-fer.
Nouv. Rev. Franç. Hématol., 1966, 6, n° 3, 399.

CONCLUSIONS

Produits par le cyclotron ou les générateurs, les radioéléments à vie courte ont une application prépondérante en Médecine nucléaire .

Nous avons étudié :

- deux isotopes de cyclotron : le Cuivre 64 et l'Azote 13
- et un isotope de générateur : le Tc 99m .

Le Cuivre 64 et l'Azote 13 nous ont permis , avec le premier de préciser le rôle anti-anémique du complexe Cu 64 - Hématoporphyrine, avec le second de définir les espaces aériens pulmonaires .

Nous avons élargi le domaine d'application médicale du Tc 99m :

- par la scintigraphie placentaire, qui donne les renseignements d'insertion afin de préciser le mode de délivrance, dans des conditions d'irradiation très faibles,
- par la scintigraphie de la ventilation pulmonaire, qui permet de déterminer la capacité fonctionnelle de l'organe ,
- par la scintigraphie et l'étude dynamique rénale, qui précisent la fonction et l'anatomie des reins, dont le protocole d'examen peut être appliqué à l'enfant ,

- par la spléno-scintigraphie et l'étude dynamique qui déterminent la morphologie et la fonction de séquestration de la rate en relation avec sa nature histologique .

Les isotopes de courte période permettent des examens répétés, de bonne définition, et sans danger d'irradiations importantes pour le malade .

TABLE DES MATIERES

Pages

I - L'OBTENTION DE RADIOISOTOPES 3

II - LA PRODUCTION DES RADIONUCLEIDES DE CYCLOTRON.... 9

III - LES ISOTOPES DE GENERATEUR 35

IV - MATERIEL TECHNIQUE 43

V - LES APPLICATIONS BIO-MEDICALES 57

1°- Le Cuivre 64 et l'Hématoporphyrine 59

2°- L'Azote 13 et l'étude des compartiments aériens pulmonaires 69

3°- Le Technétium 99m et ses applications 80

La filiation radioactive 88

La scintigraphie placentaire 91

La scintigraphie de la ventilation pulmonaire 104

Utilisation d'un nouveau produit marqué au Tc^{99m} pour l'exploration rénale..... 112

La spléno-scintigraphie et l'exploration de la rate 121

C O N C L U S I O N S 169

EDITIONS BERGERET-2,rue Bergeret-BORDEAUX. Tél. 91.12.59